

Rec'd PCT/PTO 07 OCT 2004

PCT/JP03/04396  
10 10596 #2

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

07.04.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 4月 8日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-105204

[ST.10/C]:

[JP2002-105204]

REC'D 05 JUN 2003

WIPO

PCT

出 願 人

Applicant(s):

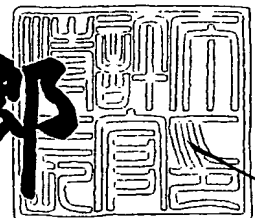
武田薬品工業株式会社

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月13日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3035844

【書類名】 特許願

【整理番号】 B02115

【提出日】 平成14年 4月 8日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/235  
A61K 31/425

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府箕面市新稲3丁目14番11号

【氏名】 伊井 雅幸

【発明者】

【住所又は居所】 京都府向日市寺戸町殿長31-20

【氏名】 飯澤 祐史

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市北区緑町7丁目19番4号

【氏名】 北崎 智幸

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県尼崎市武庫元町2丁目1番7-408号

【氏名】 久保 一樹

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

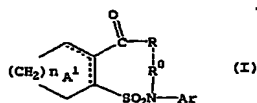
【発明の名称】 TLRシグナル阻害剤および重症セプシス予防治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 シクロアルケン化合物を有効成分として含有する重症セプシス予防治療剤。

【請求項2】 シクロアルケン化合物が、式(I)：

【化1】



【式中、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-\text{OR}^1$ （式中、 $\text{R}^1$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基または式：

【化2】



（式中、 $\text{R}^{1b}$ および $\text{R}^{1c}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基を示し、

$\text{R}^0$ は水素原子または脂肪族炭化水素基を示すか、あるいはRと $\text{R}^0$ とは結合して結合手を形成し、

環 $\text{A}^1$ は（１）置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、（２）置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、（３）式： $-\text{OR}^{11}$ （式中、 $\text{R}^{11}$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基および（４）ハロゲン原子からなる群より選ばれる１～４個の置換基で置換されていてもよいシクロアルケンを示し、

Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

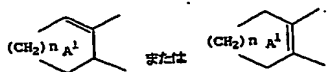
式：

## 【化3】



で表される基は、式：

## 【化4】

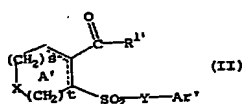


で表される基を示し、

$n$  は 1～4 の整数を示す。】で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ、または、

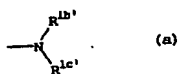
式(II)：

## 【化5】



【式中、 $R^{1'}$  は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-OR^{1a'}$  (式中、 $R^{1a'}$  は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基または式：

## 【化6】



(式中、 $R^{1b'}$  および  $R^{1c'}$  は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基を示し、

$X$  はメチレン基、 $NH$ 、硫黄原子または酸素原子を示し、

$Y$  は置換基を有していてもよいメチレン基または置換基を有していてもよい  $NH$  を示し、

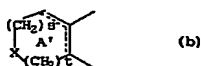
環  $A'$  は (1) 置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2) 置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3) 式： $-OR^{2'}$  (式中、 $R^{2'}$  は水素原子

または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基および (4) ハロゲン原子からなる群より選ばれる 1 乃至 4 個の置換基を有していてもよい 5 ないし 8 員環を示し、

$Ar'$  は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

式：

【化 7】



で表される基は式：

【化 8】



で表される基を示し、

$s$  は 0 乃至 2 の整数を示し、

$t$  は 1 乃至 3 の整数を示し、

$s$  と  $t$  の和は 4 以下である；

ただし、 $X$  がメチレン基の場合、 $Y$  は置換基を有していてもよいメチレン基を示す。] で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグである請求項 1 記載の剤。

【請求項 3】 式(I)中の、

$R$  が式： $-OR^1$  (式中、 $R^1$  は請求項 4 と同義である。) で表される基であり、

$R^0$  が水素原子または脂肪族炭化水素基であり、

環  $A^1$  が無置換シクロヘキセンであり、

$Ar$  が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基であり、かつ

$n$  が 2 である請求項 2 記載の剤。

【請求項 4】 式(II)中の、

$R^{1'}$  が式： $-OR^{1a'}$  (式中、 $R^{1a'}$  が  $C_{1-6}$  アルキルである) で表される基であり、

Xがメチレン基または酸素原子であり、

Yがメチレン基または-NH-であり、

Ar' がハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいフェニル基であり、

式：

【化9】



で表される基は式：

【化10】



で表される基であり、

sが1であり、

tが1である、請求項2記載の剤。

【請求項5】 抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬および抗凝血薬からなる群より選ばれる少なくとも1種の薬物をさらに含有する、請求項1記載の剤。

【請求項6】 哺乳動物に対して、シクロアルケン化合物の有効量を投与することを特徴とする重症セプシスの予防または治療方法。

【請求項7】 哺乳動物に対して、シクロアルケン化合物の有効量と、抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬および抗凝血薬からなる群より選ばれる少なくとも1種の薬物の有効量とを組み合わせ投与することを特徴とする重症セプシスの予防または治療方法。

【請求項8】 重症セプシスの予防または治療剤を製造するための、シクロアルケン化合物の使用。

【請求項9】 重症セプシスの予防または治療剤を製造するための、シクロアルケン化合物と、抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬および抗凝血薬からなる群より選ばれる少なくとも1種の薬物との使用。

【請求項 10】 非ペプチド性化合物を有効成分として含有する TLR シグナル阻害剤。

【請求項 11】 非ペプチド性化合物が分子量約 1000 以下の非ペプチド性化合物である請求項 10 記載の剤。

【請求項 12】 非ペプチド性化合物がシクロアルケン化合物である請求項 10 記載の剤。

【請求項 13】 TLR が TLR 4 である請求項 10 記載の剤。

【請求項 14】 TLR シグナルの変化に起因する疾患の予防治療剤である請求項 10 記載の剤。

【請求項 15】 疾患が臓器障害である請求項 14 記載の剤。

【請求項 16】 疾患が重症セプシスである請求項 14 記載の剤。

【請求項 17】 抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬および抗凝血薬からなる群より選ばれる少なくとも 1 種の薬物をさらに含有する、請求項 16 記載の剤。

【請求項 18】 疾患が中枢神経系疾患である請求項 14 記載の剤。

【請求項 19】 疾患がアルツハイマー病である請求項 18 記載の剤。

【請求項 20】 アルツハイマー病治療薬、抗パーキンソン薬、筋萎縮性脊髄側索硬化症治療薬、神経栄養因子、抗うつ薬および精神分裂病治療薬からなる群より選ばれる少なくとも 1 種の薬物をさらに含有する、請求項 18 記載の剤。

【請求項 21】 疾患が循環器系疾患である請求項 14 記載の剤。

【請求項 22】 疾患が動脈硬化症である請求項 21 記載の剤。

【請求項 23】 高脂血症治療薬、動脈硬化症治療薬、利尿薬、高血圧症治療薬、心不全治療薬、不整脈治療薬、抗凝血薬、抗血小板薬、糖尿病治療薬、HDL 増加薬および不安定プラーク安定化薬からなる群より選ばれる少なくとも 1 種の薬物をさらに含有する、請求項 21 記載の剤。

【請求項 24】 哺乳動物に対して、非ペプチド性化合物の有効量を投与することを特徴とする TLR シグナルの阻害方法。

【請求項 25】 TLR シグナルの変化に起因する疾患の予防または治療方法である請求項 24 記載の方法。



【請求項 26】 TLRシグナル阻害剤を製造するための非ペプチド性化合物の使用。

【請求項 27】 TLRシグナル阻害剤がTLRシグナルの変化に起因する疾患の予防治療剤である請求項 26 記載の使用。

【請求項 28】 TLRシグナル阻害物質を含有してなる臓器障害予防治療剤。

【請求項 29】 TLRシグナル阻害物質を含有してなる重症セプシス予防治療剤。

【請求項 30】 TLRシグナル阻害物質を含有してなる中枢神経系疾患予防治療剤。

【請求項 31】 TLRシグナル阻害物質を含有してなる循環器系疾患予防治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、誘導型一酸化窒素合成酵素由来一酸化窒素（NO）産生抑制作用および／またはTNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカインの産生抑制作用を有するシクロアルケン誘導体の、セプシス、特に重症セプシスの予防治療薬としての新規用途に関するものである。本発明はまた、シクロアルケン誘導体を含む非ペプチド性化合物のTLRシグナル阻害作用およびそれに基づく各種疾患の予防治療薬としての新規用途に関する。

【0002】

【従来の技術】

一酸化窒素（NO）は、哺乳動物の生体内で様々な生理的な活性を担っていることが報告されている。基本的には、NOはNO合成酵素（NOS）によりL-アルギニンから生成される。現在のところ、NOSには、遺伝子的に神経型NOS、血管内皮型NOS、誘導型（inducible）NOS（iNOS）の3種のアイソフォームの存在が明らかにされている〔セル（Cell）第70巻、705-707頁（1992）〕。

## 【0003】

このうちiNOSは、各種サイトカインや細菌性リポ多糖類(LPS)などにより、マクロファージ、好中球などで誘導され、大量のNOを持続的に産生するため、上述の生理的な活性のみならず、産生局所で細胞および組織に傷害的に作用することが指摘されており[イムノロジカルトディ(Immunol. Today)第13巻、157-160頁(1992)]、iNOSを発現する細胞・組織で産生されたNOが多く、の疾患や病態に関与することが報告されていることから、iNOS誘導細胞からのNO産生を抑制する物質は、そのような種々の疾患の有効な予防治療薬として期待されている。

## 【0004】

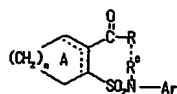
一方、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6などのサイトカインは、単球・マクロファージ、リンパ球、好中球、線維芽細胞、血管内皮細胞などの種々の細胞から分泌され、炎症を基本にした生体防御・免疫機構に広くかかわる[ザサイトカインハンドブック 第2版 アカデミック プレス リミティド(The Cytokine Handbook, 2nd ed Academic Press Limited)(1994)、アドバンセス イムノロジー(Advances Immunol.)第62巻、257-304頁(1996)]ことから、炎症性サイトカインと呼称される。しかしながら、これらサイトカインも過剰産生や不適切な場・時での産生は、生体にとって不都合をもたらす、例えば、原虫・細菌・真菌・ウイルス・癌などによる悪液質、アレルギー疾患、慢性関節リウマチ、膿瘍、移植片拒絶反応、貧血、動脈硬化、自己免疫疾患、糖尿病、中枢神経系疾患、炎症性腸疾患、心疾患、肝炎、肝硬変、腎炎、骨粗鬆症、乾癬、セプティックショックなどの種々の疾患に、これらのサイトカインの関与していることが明らかにされている。さらに、これらのサイトカインの産生を抑制する物質や拮抗する物質などが、これら疾患の治療薬となり得ることが記載されている[ヨーロピアンジャーナル オブ イムノロジー(Eur. J. Immunol.)第18巻、951-956(1991)、イムノロジー(Immunol.)第83巻、262-267頁(1994)、プロシデュアーオブザナショナル アカデミー オブ サイエンス(Proc. Natl. Acad. Sci.)第93巻、3967-3971頁(1997)、ジャーナル オブ イムノロジー(J. Immunol.)第147巻、1530-1536頁(1991)、イムノロジカル トディ(Immunol. Today)第12巻、404-410

頁 (1991) ]。

【0005】

WO99/46242には、(i) 式：

【化11】



[式中、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-OR^1$  (式中、 $R^1$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基または式：

【化12】



(式中、 $R^{1b}$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を、 $R^{1c}$ は $R^{1b}$ と同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基を示し、

$R^0$ は水素原子または脂肪族炭化水素基を示すか、あるいは $R^1$ と $R^0$ は一緒になって結合手を形成し、

環Aは(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式： $-OR^{11}$  (式中、 $R^{11}$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基および

(4) ハロゲン原子から選ばれる1～4個で置換されたシクロアルケンを示し、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

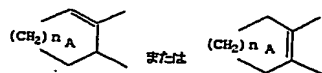
式：

【化13】



で表される基は、式：

【化 14】



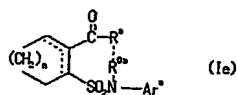
で表される基を示し、

$n$  は 1 ～ 4 の整数を示す。】で表される化合物、および

【0006】

(ii) 式：

【化 15】



〔式中、 $R^a$  は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-OR^{1a}$  (式中、 $R^{1a}$  は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基または式：

【化 16】



(式中、 $R^{4a}$  および  $R^{5a}$  は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基を示し、

$R^{0a}$  は水素原子または脂肪族炭化水素基を示すか、あるいは  $R^a$  と  $R^{0a}$  は一緒になって結合手を形成し、

$Ar^a$  は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

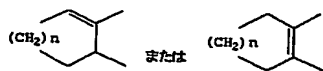
式：

【化 17】



で表される基は、式：

【化18】



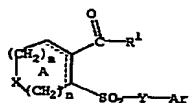
で表される基を示し、

$n$ は1～4の整数を示す。】で表される化合物、これらの化合物の塩並びにこれらのプロドラッグが、

【0007】

また、WO01/10826には、式：

【化19】



[式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-OR^{1a}$ （式中、 $R^{1a}$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基または式：

【化20】



（式中、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基を示し、

$X$ はメチレン基、 $NH$ 、硫黄原子または酸素原子を示し、

$Y$ は置換基を有していてもよいメチレン基または置換基を有していてもよい $NH$ を示し、

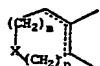
環 $A$ は（1）置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、（2）置換基を有し

ていてもよい芳香族炭化水素基、(3)式： $-OR^2$ （式中、 $R^2$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基および（4）ハロゲン原子からなる群より選ばれる1乃至4個の置換基を有していてもよい5ないし8員環を示し、

Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

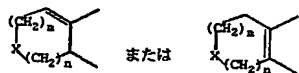
式：

【化21】



で表される基は式：

【化22】



で表される基を示し、

mは0乃至2の整数を示し、

nは1乃至3の整数を示し、

mとnの和は4以下である；

ただし、Xがメチレン基の場合、Yは置換基を有していてもよいメチレン基を示す。】で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグが、一酸化窒素（NO）産生抑制作用およびTNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカイン産生抑制作用を有しており、心疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、中枢神経系疾患、感染性疾患、セプシス、セプティックショックなどの疾患の予防・治療剤として有用であることが、それぞれ記載されている。しかしながら、これらの化合物が、発症後相当時間を経過したセプシス、特に、臓器不全、低灌流や低血圧等を伴う重症セプシスの発症後においても、治療効果を示すか否かについては何ら示唆されていない。また、これらの化合物の詳細な作用メカニズムについても明らかにされていない。

【0008】

近年、NOやサイトカインなどの炎症性メディエーターに関する情報の蓄積が進み、生命現象における複雑なネットワークの役割が解明されてきた。侵襲に対する反応においても種々のメディエーターが重要な役割を果たしていることが明らかになっている。従来、微生物とその毒素により起こると考えられていたセプティックショックやセプシスに伴う臓器不全の発生にも炎症性メディエーターが関与していることが知られるようになり、セプシスやセプティックショック、臓器不全に関する考え方が大きく変化してきている。セプシスは感染症に起因する全身性炎症反応症候群と定義され[チェスト(Chest) 第101巻1644-1655頁(1992)]、その本態はNOやサイトカインなどの炎症性メディエーターの過剰産生によると考えられている。実際に、動物モデルにおいて初期の個々の炎症性メディエーターに対する抗炎症性メディエーター療法が有効であるという結果がこれまでに多数報告されている。また、上記の炎症性メディエーターを抑制する物質に関して、臓器不全、低灌流や低血圧等を伴うセプシス(重症セプシス)患者を対象とした臨床試験も多く行われている。

## 【0009】

上記のように、炎症性メディエーターを抑制する物質がセプシスに有効であることが動物モデルのレベルでは示されているものの、欧米での重症セプシス患者を対象とした抗炎症性メディエーター療法の臨床試験は、これまでのところ期待された効果を上げるに至っていない[ブリティッシュ メディカル ビュレタン (British Medical Bulletin) 第55巻、212-225頁(1999)]。その原因の一つは、動物モデルの薬効評価がセプシス発症前の投与で行われていたのに対して、臨床試験ではセプシス発症後、特に、臓器不全、低灌流や低血圧等を伴うセプシス(重症セプシス)発症後に薬物が投与されたことによるとされている。また、複雑に絡み合う炎症性メディエーターの各々一つずつを抑制するような薬物が高い有効性を示すことは困難であるともいわれている。

## 【0010】

一方、生体には微生物感染等の侵襲に対する防御機構として自然免疫系が存在している。自然免疫系は病原微生物に特有の分子構造(パソジェン・アソシエテッド・モレキュラー・パターン、PAMPs)を識別し、生体防御反応を誘起してい

る[ネイチャー・リビューズ・イミュノロジー(Nature Reviews Immunology) 第1巻135-145頁(2001)]。このPAMPsを認識する分子はパターン認識レセプターと呼ばれ、宿主の細胞表面や血流中に分布しており、自然免疫の活性化の結果として、免疫担当細胞からの炎症性サイトカインの分泌や補体系の活性化、食食などが起こり、感染防御反応が誘導される。近年、PAMPsの認識に重要な役割を果たす膜蛋白レセプターとしてToll-like receptor (TLR) ファミリーが発見され注目を集めている。現在までに10種類がデータベースに登録されTLR1 - TLR10と命名されており、それぞれのTLRは病原微生物の細胞壁成分に代表されるPAMPsを識別して宿主の免疫反応を誘起している。例えばTLR4はグラム陰性菌細胞壁の構成成分であるリポポリ多糖 (LPS) [ネイチャー・イミュノロジー(Nature Immunology) 第2巻675-680頁(2001)]、TLR2はバクテリア細胞壁の構成成分であるペプチドグリカンや酵母のザイモザンなどのシグナルを宿主細胞の外から細胞内へと伝達しており、TLR9はバクテリアのDNAの認識に必須であるとされている。

【0011】

しかしながら、それぞれのTLRの認識するPAMPsが同定されつつあるが、種々の疾患・病態におけるTLRの真の役割は未だ解明されていない。これは、TLRの認識するPAMPsの同定が、いずれも遺伝子欠損マウスを用いて明らかにされたものであり、TLRシグナルの選択的な阻害剤を用いて各種疾患モデルでの効果が検討されてはいないためである。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

したがって、本発明の目的は、セプシスの予防および軽度のセプシスの治療のみならず、重症セプシスの予防および治療にも有効な医薬を提供することである。また、本発明のもう1つの目的は、TLR選択的な阻害剤を見出し、臓器障害等の各種疾患に対する予防・治療薬を提供することである。

【0013】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、このような状況に鑑み、NOおよび/またはサイトカインの産生を抑制しセプシス発症後の投与でも有効な重症セプシスの予防・治療薬の探索



研究を進め、鋭意検討した結果、上記のシクロアルケン化合物が重症セブシスの予防および治療においても有効であることを見出した。本発明者らはまた、これらのシクロアルケン化合物を含む非ペプチド性化合物がTLRシグナルを抑制することにより、NO及び/またはサイトカインの産生を抑制し、TLRシグナルの変化に起因する各種疾患、特に臓器障害等の予防・治療に有効であることを見出した。本発明者らは、この知見に基づいてさらに研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

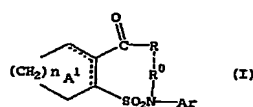
【0014】

すなわち、本発明は、

[1] シクロアルケン化合物を有効成分として含有する重症セブシス予防治療剤、

[2] シクロアルケン化合物が、式(I)：

【化23】



[式中、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-\text{OR}^1$  (式中、 $\text{R}^1$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)]で表される基または式：

【化24】



(式中、 $\text{R}^{1b}$ および $\text{R}^{1c}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を示し、 $\text{R}^0$ は水素原子または脂肪族炭化水素基を示すか、あるいはRと $\text{R}^0$ とは結合して結合手を形成し、環 $\text{A}^1$ は(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有

していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式： $-\text{OR}^{11}$ （式中、 $\text{R}^{11}$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基および(4)ハロゲン原子からなる群より選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよいシクロアルケンを示し、

$\text{Ar}$ は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

式：

【化25】



で表される基は、式：

【化26】



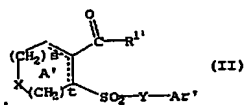
で表される基を示し、

$n$ は1～4の整数を示す。】で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ、または、

【0015】

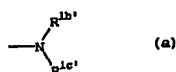
式(II)：

【化27】



〔式中、 $\text{R}^{1'}$ は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-\text{OR}^{1a'}$ （式中、 $\text{R}^{1a'}$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基または式：

【化28】



(式中、 $R^{1b'}$  および  $R^{1c'}$  は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基を示し、

X はメチレン基、NH、硫黄原子または酸素原子を示し、

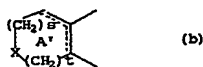
Y は置換基を有していてもよいメチレン基または置換基を有していてもよい NH を示し、

環 A' は (1) 置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2) 置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3) 式:  $-OR^{2'}$  (式中、 $R^{2'}$  は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基および (4) ハロゲン原子からなる群より選ばれる 1 乃至 4 個の置換基を有していてもよい 5 ないし 8 員環を示し、

A r' は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

式:

【化 29】



で表される基は式:

【化 30】



で表される基を示し、

s は 0 乃至 2 の整数を示し、

t は 1 乃至 3 の整数を示し、

s と t の和は 4 以下である;

ただし、X がメチレン基の場合、Y は置換基を有していてもよいメチレン基を示す。】で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグである上記 [1] の剤、

【0016】

[3] 式(I)中の、

Rが式： $-OR^1$ （式中、 $R^1$ は請求項4と同義である。）で表される基であり、

$R^0$ が水素原子または脂肪族炭化水素基であり、

環 $A^1$ が無置換シクロヘキセンであり、

Arが置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基であり、かつ

nが2である上記[2]の剤、

[4] 式(II)中の、

$R^{1'}$ が式： $-OR^{1a'}$ （式中、 $R^{1a'}$ が $C_{1-6}$ アルキルである）で表される基であり、

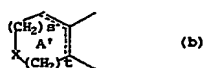
Xがメチレン基または酸素原子であり、

Yがメチレン基または $-NH-$ であり、

Ar'がハロゲン原子および $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいフェニル基であり、

式：

【化31】



で表される基は式：

【化32】



で表される基であり、

sが1であり、

tが1である、上記[2]の剤、

【0017】

[5] 抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬および抗凝血薬からなる群より選ばれる少なくとも1種の薬物をさらに含有する、上記[1]の剤、

[6] 哺乳動物に対して、シクロアルケン化合物の有効量を投与することを特

徴とする重症セプシスの予防または治療方法、

〔7〕 哺乳動物に対して、シクロアルケン化合物の有効量と、抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬および抗凝血薬からなる群より選ばれる少なくとも1種の薬物の有効量とを組み合わせることを特徴とする重症セプシスの予防または治療方法、

〔8〕 重症セプシスの予防または治療剤を製造するための、シクロアルケン化合物の使用、および

〔9〕 重症セプシスの予防または治療剤を製造するための、シクロアルケン化合物と、抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬および抗凝血薬からなる群より選ばれる少なくとも1種の薬物の使用、

〔10〕 非ペプチド性化合物を有効成分として含有するTLRシグナル阻害剤、

〔11〕 非ペプチド性化合物が分子量約1000以下の非ペプチド性化合物である上記〔10〕の剤、

〔12〕 非ペプチド性化合物がシクロアルケン化合物である上記〔10〕の剤、

〔13〕 TLRがTLR4である上記〔10〕の剤、

〔14〕 TLRシグナルの変化に起因する疾患の予防治療剤である上記〔10〕の剤、

〔15〕 疾患が臓器障害である上記〔14〕の剤、

〔16〕 疾患が重症セプシスである上記〔14〕の剤、

〔17〕 抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬および抗凝血薬からなる群より選ばれる少なくとも1種の薬物をさらに含有する、上記〔16〕の剤、

〔18〕 疾患が中枢神経系疾患である上記〔14〕の剤、

〔19〕 疾患がアルツハイマー病である上記〔18〕の剤、

〔20〕 アルツハイマー病治療薬、抗パーキンソン薬、筋萎縮性脊髄側索硬化症治療薬、神経栄養因子、抗うつ薬および精神分裂病治療薬からなる群より選ばれる少なくとも1種の薬物をさらに含有する、上記〔18〕の剤、

- [21] 疾患が循環器系疾患である上記[14]の剤、
- [22] 疾患が動脈硬化症である上記[21]の剤、
- [23] 高脂血症治療薬、動脈硬化症治療薬、利尿薬、高血圧症治療薬、心不全治療薬、不整脈治療薬、抗凝血薬、抗血小板薬、糖尿病治療薬、HDL増加薬および不安定プラーク安定化薬からなる群より選ばれる少なくとも1種の薬物をさらに含有する、上記[21]の剤、
- [24] 哺乳動物に対して、非ペプチド性化合物の有効量を投与することを特徴とするTLRシグナルの阻害方法、
- [25] TLRシグナルの変化に起因する疾患の予防または治療方法である上記[24]の方法、
- [26] TLRシグナル阻害剤を製造するための非ペプチド性化合物の使用、
- [27] TLRシグナル阻害剤がTLRシグナルの変化に起因する疾患の予防治療剤である上記[26]の使用、
- [28] TLRシグナル阻害物質を含有してなる臓器障害予防治療剤、
- [29] TLRシグナル阻害物質を含有してなる重症セプシス予防治療剤、
- [30] TLRシグナル阻害物質を含有してなる中枢神経系疾患予防治療剤、および
- [31] TLRシグナル阻害物質を含有してなる循環器系疾患予防治療剤に関する。

【0018】

【発明の実施の形態】

シクロアルケン化合物を含有してなる本発明の重症セプシス予防治療剤の対象疾患である重症セプシスは、感染による全身性炎症反応症候群のうち重症度の高いものであり、例えば、体温：38℃以上または36℃未満、心拍数：90回/分以上、呼吸数：20回/分以上、白血球数：1万2千/mm<sup>3</sup>以上または4千/mm<sup>3</sup>未満のうち2項目以上を満たし、かつ、低血圧（収縮期血圧が90 mmHg以下）、意識が朦朧とする、意味不明の言動がある、1時間あたりの尿が0.5 mL/kg未満、あるいは血小板が8万/mm<sup>3</sup>未満等の病態を示し、典型的には、臓器不全、低灌流や低血圧等の症状を伴うものである。

## 【0019】

本発明の重症セプシス予防治療剤で用いられるシクロアルケン化合物（以下、シクロアルケン化合物と略記する。）は、重症セプシスの予防・治療に効果を発揮し得るものであれば特に制限はないが、上記式(I)及び式(II)で表される化合物、それらの塩並びにそれらのプロドラッグ等が好ましい。

## 【0020】

以下、上記化合物について詳細に説明する。

本明細書において、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-OR^1$ （式中、 $R^1$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基、または式：

## 【化33】



（式中、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基を示すか、あるいは $R^0$ と一緒に結合手を形成し、とりわけ、式： $-OR^1$  [ $R^1$ は前記と同意義を示す。] で表される基が好ましい。

## 【0021】

また、 $R^a$ は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-OR^{1a}$ （式中、 $R^{1a}$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基または式：

## 【化34】



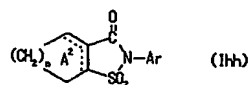
（式中、 $R^{4a}$ および $R^{5a}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有して

いてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基、もしくは  $R^{0a}$  と一緒になって結合手を形成することを示すが、とりわけ、式:  $-OR^{1a}$  [ $R^{1a}$  は前記と同意義を示す。] で表される基を示すものが好ましい。

【0022】

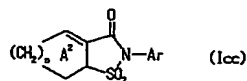
R と  $R^0$  が一緒になって結合手を示しているとき、式 (Iaa) で表される化合物は、式:

【化35】



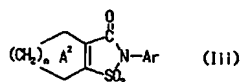
[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表すことができ、具体的には、式:

【化36】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。] または

【化37】

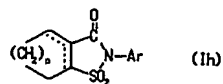


[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表すことができる。

【0023】

R と  $R^0$  が一緒になって結合手を示しているとき、式 (Ia) で表される化合物は、式:

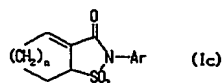
【化38】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表すことができ、具体的には、式:

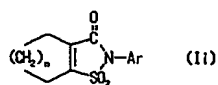


【化 39】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。] または

【化 40】

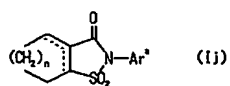


[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表すことができる。

【0024】

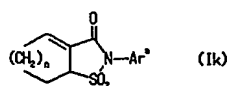
$R^a$ と $R^{0a}$ が一緒になって結合手を示しているとき、式 (1e) で表される化合物は、式：

【化 41】



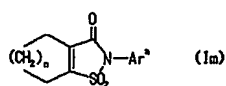
[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表すことができ、具体的には、式

【化 42】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。] または

【化 43】

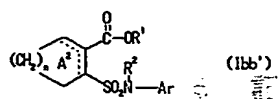


[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表すことができる。

【0025】

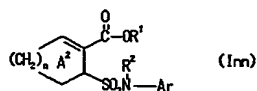
Rが、式： $-\text{OR}^1$  [式中、 $\text{R}^1$ は前記と同意義を示す。] で表される基であるとき、式 (Iaa) で表される化合物は、式：

【化44】



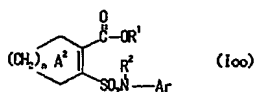
[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表すことができ、具体的には、式：

【化45】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。] または

【化46】

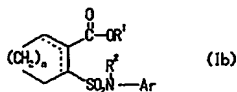


[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表すことができる。

【0026】

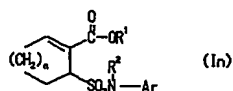
Rが、式： $-\text{OR}^1$  [式中、 $\text{R}^1$ は前記と同意義を示す。] で表される基であるとき、式 (Ia) で表される化合物は、式：

【化47】



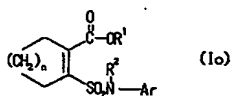
[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表すことができ、具体的には、式：

【化48】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。] または

【化 49】

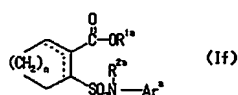


[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表すことができる。

【0027】

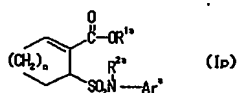
$R^a$  が、式:  $-OR^{1a}$  [式中、 $R^{1a}$  は前記と同意義を示す。] で表される基であるとき、式 (Ie) で表される化合物は、式:

【化 50】



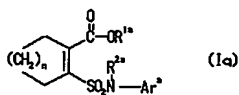
[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表すことができ、具体的には、式

【化 51】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。] または

【化 52】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表すことができる。

【0028】

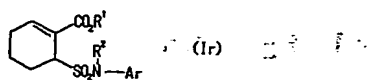
式 (Iaa) で表される化合物としては式 (Icc) または式 (Inn) で表される化合物が好ましく、式 (Ia) で表される化合物としては式 (Ic) または式 (In) で

表される化合物が好ましく、式 (Ie) で表される化合物としては式 (Ik) または式 (Ip) で表される化合物が好ましい。

【0029】

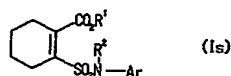
同様に、式 (Id) で表される化合物は式：

【化53】



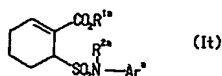
〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕または、式：

【化54】



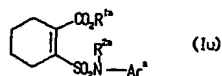
〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕で表すことができ、式 (Ig) で表される化合物は式：

【化55】



〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕または、式：

【化56】



〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕で表すことができる。

式 (Id) で表される化合物としては式 (Ir) で表される化合物が好ましく、式 (Ig) で表される化合物としては式 (It) で表される化合物が好ましい。

【0030】

式 (Ia) で表される化合物において、n が 1～4 であり、(i) R<sup>1</sup> が水素原

子または置換基を有していてもよい低級アルキル基、 $R^0$ が置換基を有していてもよい低級アルキル基、かつArが置換基を有していてもよいフェニル基であるとき、または(ii)  $R^1$ と $R^0$ は一緒になって結合手を示し、かつArが置換基を有していてもよいフェニル基であるとき、式：

【化57】



で表される基は、式：

【化58】



で表される基が好ましい。

【0031】

式(Ib)で表される化合物において、nが1～4であり、 $R^1$ が水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基、 $R^0$ が置換基を有していてもよい低級アルキル基、かつArが置換基を有していてもよいフェニル基であるとき、式：

【化59】



で表される基は、式：

【化60】



で表される基が好ましい。

【0032】

R、 $R^1$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{5a}$ で表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「脂肪族炭化水素基」、 $R^0$ 、 $R^{0a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ で表される「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、シクロアルキ

ル基、シクロアルキルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基などが好ましい。

### 【0033】

該アルキル基としては、例えば、直鎖もしくは分枝状の炭素数1～20のアルキル基（例、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ドデシル基など）などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数1～6の低級アルキル基（例、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基など）などが好ましい。

### 【0034】

該シクロアルキル基としては、例えば、炭素数3～10のシクロアルキル基（例、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基など）などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数3～6のシクロアルキル基（例、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基など）などが好ましい。

該シクロアルキルアルキル基としては、例えば、炭素数4～12のシクロアルキルアルキル基（例、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基など）などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数4～8（なかでも4～7）のシクロアルキルアルキル基（例、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基など）などが好ましい。

### 【0035】

該アルケニル基としては、例えば、炭素数3～6の低級アルケニル基（例、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基など）などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数3または4の低級アルケニル基（例、プロペニル基、ブテニル基など）などが好ましい。

### 【0036】

該アルキニル基としては、例えば、炭素数3～6の低級アルキニル基（例、プ

ロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基など)などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数3または4の低級アルキニル基(例、プロピニル基、ブチニル基など)などが好ましい。

# 【0037】

前記「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、複素環基、オキソ基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-10}$ (なかでも $C_{3-6}$ )シクロアルキルオキシ基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基、 $C_{7-19}$ (なかでも $C_{7-12}$ )アラルキルオキシ基、複素環オキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、 $C_{3-10}$ (なかでも $C_{3-6}$ )シクロアルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、 $C_{6-10}$ アリールチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、 $C_{7-19}$ (なかでも $C_{7-12}$ )アラルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、複素環チオ基、複素環スルフィニル基、複素環スルホニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{1-10}$ (なかでも $C_{1-6}$ )アルコキシカルボニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキルオキシカルボニル基、 $C_{6-10}$ アリールオキシカルボニル基、 $C_{7-19}$ (なかでも $C_{7-12}$ )アラルキルオキシカルボニル基、複素環オキシカルボニル基、 $C_{6-10}$ アリールカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルカノイル基、 $C_{3-5}$ アルケノイル基、 $C_{6-10}$ アリールカルボニルオキシ基、 $C_{2-6}$ アルカノイルオキシ基、 $C_{3-5}$ アルケノイルオキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ基、 $C_{6-10}$ アリールカルボニルアミノ基、 $C_{1-10}$ (なかでも $C_{1-6}$ )アルコキシカルボキサミド基、 $C_{6-10}$ アリールオキシカルボキサミド基、 $C_{7-19}$ (なかでも $C_{7-12}$ )アラルキルオキシカルボキサミド基、 $C_{1-10}$ (なかでも $C_{1-6}$ )アルコキシカルボニルオキシ基、 $C_{6-10}$ アリールオキシカルボニルオキシ基、 $C_{7-19}$ (なかでも $C_{7-12}$ )アラルキルオキシカルボニルオキシ基、 $C_{3-10}$ (なかでも $C_{3-6}$ )シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいウレイド基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基などが用いられる。

これらの置換基は前記「脂肪族炭化水素基」の置換可能な部位に置換されてお

り、該置換基は1個に限定されず、同一または異なって複数個（好ましくは2～4個）あってもよい。

【0038】

「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基などが、「C<sub>3-10</sub>シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などが、「C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基」としては、例えば、フェノキシ基、ナフチルオキシ基などが、「C<sub>7-19</sub>アラルキルオキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、ベンズヒドリルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基などが、「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基（該硫黄原子がオキシド化されていてもよい）」として、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基などが、「C<sub>3-10</sub>シクロアルキルチオ基（該硫黄原子がオキシド化されていてもよい）」として、例えば、シクロプロピルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロペンチルスルフィニル基、シクロヘキシルスルホニル基などが、「C<sub>6-10</sub>アリールチオ基（該硫黄原子がオキシド化されていてもよい）」として、例えば、フェニルチオ基、ナフチルチオ基、フェニルスルフィニル基、フェニルスルホニル基などが、「C<sub>7-19</sub>アラルキルチオ基（該硫黄原子がオキシド化されていてもよい）」として、例えば、ベンジルチオ基、フェニルエチルチオ基、ベンズヒドリルチオ基、ベンジルスルフィニル基、ベンジルスルホニル基などが、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が、「C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基などが、「C<sub>3-6</sub>シクロアルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基などが、「C<sub>6-10</sub>アリールオキシカルボニル基」としては、例えば、フェノキシカルボニル基、



ナフチルオキシカルボニル基などが、「 $C_{7-19}$ アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、ベンズヒドリルオキシカルボニル基、2-フェネチルオキシカルボニル基などが、「 $C_{6-10}$ アリールーカルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基などが、「 $C_{1-6}$ アルカノイル基」としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ピバロイル基などが、「 $C_{3-5}$ アルケノイル基」としては、例えば、アクリロイル基、クロトノイル基などが、「 $C_{6-10}$ アリールーカルボニルオキシ基」としては、例えば、ベンゾイルオキシ基、ナフトイルオキシ基などが、「 $C_{2-6}$ アルカノイルオキシ基」としては、例えば、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基などが、「 $C_{3-5}$ アルケノイルオキシ基」としては、例えば、アクリロイルオキシ基、クロトノイルオキシ基などが用いられる。

## 【0039】

「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、例えば、 $C_{1-4}$ アルキル（例、メチル、エチルなど）、フェニル、 $C_{1-7}$ アシル（例、アセチル、プロピオニル、ベンゾイルなど）、 $C_{1-4}$ アルコキシフェニル（例、メトキシフェニルなど）などから選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよい、カルバモイル基あるいは環状アミノ（例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルなど）カルボニル基などが用いられ、具体的には、例えば、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、N,N-ジエチルカルバモイル基、N-フェニルカルバモイル基、N-アセチルカルバモイル基、N-ベンゾイルカルバモイル基、N-(p-メトキシフェニル)カルバモイル基、1-ピロリジニルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、1-ピペラジニルカルボニル基、モルホリノカルボニル基などが用いられる。「置換基を有していてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、 $C_{1-4}$ アルキル（例、メチル、エチルなど）、フェニルなどから選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよいチオカルバモイル基が用いられ、具体的には、例えば、チオカルバモイル基、N-メチルチオカルバモイル基、N-フェニルチオカルバモイル基などが用いられる。「置換基を

有していてもよいカルバモイルオキシ基」としては、例えば、 $C_{1-4}$ アルキル（例、メチル、エチルなど）、フェニルなどから選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよいカルバモイルオキシ基が用いられ、具体的には、例えば、カルバモイルオキシ基、N-メチルカルバモイルオキシ基、N,N-ジメチルカルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイルオキシ基、N-フェニルカルバモイルオキシ基などが用いられる。

## 【0040】

「 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ基」としては、例えば、アセトアミド基、プロピオンアミド基、ブチロアミド基、バレロアミド基、ピバロアミド基などが、「 $C_{6-10}$ アリールカルボニルアミノ基」としては、例えば、ベンズアミド基、ナフトアミド基、フタルイミド基などが、「 $C_{1-10}$ アルコキシカルボキサミド基」としては、例えば、メトキシカルボキサミド ( $CH_3OCONH-$ ) 基、エトキシカルボキサミド基、tert-ブトキシカルボキサミド基などが、「 $C_{6-10}$ アリーロキシカルボキサミド基」としては、例えば、フェノキシカルボキサミド ( $C_6H_5OCONH-$ ) 基などが、「 $C_{7-19}$ アラルキルオキシカルボキサミド基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボキサミド ( $C_6H_5CH_2OCONH-$ ) 基、ベンズヒドリルオキシカルボキサミド基などが、「 $C_{1-10}$ アルコキシカルボニルオキシ基」としては、例えば、メトキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、n-プロポキシカルボニルオキシ基、イソプロポキシカルボニルオキシ基、n-ブトキシカルボニルオキシ基、tert-ブトキシカルボニルオキシ基、n-ペンチルオキシカルボニルオキシ基、n-ヘキシルオキシカルボニルオキシ基などが、「 $C_{6-10}$ アリーロキシカルボニルオキシ基」としては、例えば、フェノキシカルボニルオキシ基、ナフチルオキシカルボニルオキシ基などが、「 $C_{7-19}$ アラルキルオキシカルボニルオキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、1-フェニルエチルオキシカルボニルオキシ基、2-フェニルエチルオキシカルボニルオキシ基、ベンズヒドリルオキシカルボニルオキシ基などが、「 $C_{3-10}$ シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシカルボニルオキシ基、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ基などが用いられる。

## 【0041】

「置換基を有していてもよいウレイド基」としては、例えば、 $C_{1-4}$ アルキル基（例、メチル基、エチル基など）、フェニル基などから選ばれた1～3個（なかでも1または2個）の置換基で置換されていてもよいウレイド基が用いられ、例えばウレイド基、1-メチルウレイド基、3-メチルウレイド基、3,3-ジメチルウレイド基、1,3-ジメチルウレイド基、3-フェニルウレイド基などが用いられる。

## 【0042】

「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」として、複素環基、複素環オキシ基、複素環チオ基、複素環スルフィニル基、複素環スルホニル基または複素環オキシカルボニル基が用いられる場合、該複素環基は複素環に結合している水素原子を1個とりのぞいてできる基を表し、例えば窒素原子（オキシド化されていてもよい）、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1～数個、好ましくは1～4個含む5～8員環（なかでも5～6員環）基、またはその縮合環基を示す。このような複素環基としては、例えばピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、1,2,3-オキサジアゾリル基、1,2,4-オキサジアゾリル基、1,2,5-オキサジアゾリル基、1,3,4-オキサジアゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1,2,3-チアジアゾリル基、1,2,4-チアジアゾリル基、1,2,5-チアジアゾリル基、1,3,4-チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、ピラニル基、チオピラニル基、ジオキシニル基、ジオキソリル基、キノリル基、ピリド〔2,3-d〕ピリミジル基、1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6-または2,7-ナフチリル基、チエノ〔2,3-d〕ピリジル基、ベンゾピラニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキソラニル基、ジオキサニル基などが用いられる。

これら複素環基は、 $C_{1-4}$ アルキル（例、メチル、エチルなど）、ヒドロキシ、オキソ、 $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど）などから選ばれた

1～3個の置換基によって置換可能な部位に置換されていてもよい。

【0043】

「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基」の「 $C_{6-10}$ アリール基」としては、例えば、フェニル基、ナフチル基などが用いられる。該 $C_{6-10}$ アリール基は、前記「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」（置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基を除く）から選ばれた置換基で置換可能な部位が置換されていてもよい。それらの置換基は、該置換基は1個に限定されず、同一または異なって複数個（好ましくは2～4個）あってもよい。

また、「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」は、置換基が脂肪族炭化水素基と一緒に置換されていてもよい縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としてはインダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基などが用いられる。この縮合環基は、前記「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」から選ばれた置換基で置換可能な部位が置換されていてもよい。それらの置換基は、該縮合環基の置換可能な部位に置換されており、該置換基は1個に限定されず、同一または異なって複数個（好ましくは2～4個）あってもよい。

【0044】

上記「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の中で、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{5a}$ の好ましい例示としては、置換基を有していてもよい炭素数1～6の低級アルキル基（例、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、 $tert$ -ブトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシエチル基など）などが挙げられ、なかでも、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基などが好ましく、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基などがより好ましく、特にエチル基などが好ましい。

【0045】

$R^2$ 、 $R^{2a}$ としては、例えば、水素原子、炭素数1～6の低級アルキル基（例、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、 $tert$ -ブトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシエチル基など）など

が好ましく用いられ、とりわけ、水素原子、メチル基などが好ましく用いられ、なかでも水素原子などが好ましく用いられる。

【0046】

Rで表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」における「芳香族炭化水素基」としては、炭素数6乃至14の芳香族炭化水素基（例、フェニル基、ナフチル基、~~ナフチル基~~、アンスリル基、インデニル基など）などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数6乃至10のアリール基（例、フェニル基、ナフチル基など）などが好ましく、なかでもフェニル基などが特に好ましい。

Rで表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル基（例、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基など）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシ基（例、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基など）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基など）、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルアミノ基（例、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基などの炭素数1乃至4のアルカノイルアミノ基など）、炭素数3乃至6のシクロアルキル基（例、シクロプロピル基、シクロペンチル基など）、炭素数6乃至10のアリール基（例、フェニル基、ナフチル基、インデニル基など）、ハロゲノ低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル基（例、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基など）、ハロゲノ低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシ基（例、トリフルオロメトキシ基、1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ基、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ基など）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルチオ基（例、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基など）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルカンスルホニル基（例、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基など）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルカノイル基（例、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基など）、5員の芳香族複素環基（例、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、フリル基など）、カ

ルバモイル基、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル-カルバモイル基 (例、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基など)、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ-カルボニル-低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル-カルバモイル基 (例、ブトキシカルボニルメチルカルバモイル基、エトキシカルボニルメチルカルバモイル基など)、1,3-ジアシルグアニジノ-低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基 (例、1,3-ジアセチルグアニジノメチル、1,3-ビス- (tert-ブトキシカルボニル) グアニジノメチルなど) などが、好ましくはハロゲン原子 (フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基 (例、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基など) などが、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、メチル基が用いられる。

これらの置換基は該芳香族炭化水素基の置換可能な部位に置換されており、置換基の数は1乃至5個が好ましく、1乃至3個がより好ましく、1乃至2個がとりわけ好ましい。該置換基が2個以上存在するときはそれら置換基は同一であってもよいし、異なってもよい。

#### 【0047】

Rで表される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」は、例えば窒素原子 (オキシド化されていてもよい)、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1乃至数個、好ましくは1乃至4個含む5乃至8員環 (なかでも5乃至6員環) 基およびその縮合環基を示す。このような複素環基としては、例えばピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、1,2,3-オキサジアゾリル基、1,2,4-オキサジアゾリル基、1,2,5-オキサジアゾリル基、1,3,4-オキサジアゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1,2,3-チアジアゾリル基、1,2,4-チアジアゾリル基、1,2,5-チアジアゾリル基、1,3,4-チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、ピラニル基、チオピラニル基、ジオキシニル基、ジオキサリル基、キノリル基、ピリド [2,3-d] ピリミジル基、1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6-または2,7-ナフチリジル基、チエノ [2,3-d] ピリジル基、ベンゾピ

ラニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、ジオキサニル基などが用いられる。

これら複素環基は、 $C_{1-4}$ アルキル（例、メチル、エチルなど）、ヒドロキシ、オキソ、 $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど）などから選ばれた1乃至3個の置換基によって置換可能な部位に置換されていてもよい。

【0048】

$Ar$ 、 $Ar^a$ で表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」における「芳香族炭化水素基」としては、炭素数6～14の芳香族炭化水素基（例、フェニル基、ナフチル基、アンスリル基、インデニル基など）などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数6～10のアリール基（例、フェニル基、ナフチル基など）などが好ましく、なかでもフェニル基などが特に好ましい。

$Ar$ 、 $Ar^a$ で表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル基（例、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基など）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシ基（例、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基など）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基など）、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルアミノ基（例、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基などの炭素数1～4のアルカノイルアミノ基など）、炭素数3～6のシクロアルキル基（例、シクロプロピル基、シクロペンチル基など）、炭素数6～10のアリール基（例、フェニル基、ナフチル基、インデニル基など）、ハロゲノ低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル基（例、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基など）、ハロゲノ低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシ基（例、トリフルオロメトキシ基、1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ基、2,2,3,3-ペンタフルオロプロポキシ基など）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルチオ基（例、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基など）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルカンスルホニル基（例、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基など）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルカノイル基（例、ホルミル基、アセチル基

、プロピオニル基など)、5員の芳香族複素環基(例、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、フリル基など)、カルバモイル基、低級( $C_{1-4}$ )アルキル-カルバモイル基(例、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、プロピオニルカルバモイル基など)、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ-カルボニル-低級( $C_{1-4}$ )アルキル-カルバモイル基(例、ブトキシカルボニルメチルカルバモイル基、tert-ブトキシカルボニルメチルカルバモイル基、エトキシカルボニルメチルカルバモイル基など)、1,3-ジアシルグアニジノ-低級( $C_{1-4}$ )アルキル基(例、1,3-ジアセチルグアニジノメチル、1,3-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)グアニジノメチルなど)などが、好ましくはハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、低級( $C_{1-4}$ )アルキル基(例、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基など)などが、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、メチル基が用いられる。

これらの置換基は該芳香族炭化水素基の置換可能な部位に置換されており、置換基の数は1~5個が好ましく、1~3個がより好ましく、1~2個がとりわけ好ましい。該置換基が2個以上存在するときはそれら置換基は同一であってもよいし、異なってもよい。

#### 【0049】

Ar、Ar<sup>a</sup>として、具体的には、例えば、フェニル基、ハロゲノフェニル基、低級( $C_{1-4}$ )アルキルフェニル基、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシフェニル基、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ-カルボニルフェニル基、カルボキシフェニル基、ニトロフェニル基、シアノフェニル基、ハロゲノ低級( $C_{1-4}$ )アルキルフェニル基、ハロゲノ低級( $C_{1-4}$ )アルコキシフェニル基、低級( $C_{1-4}$ )アルカノイルフェニル基、5員の芳香族複素環基で置換されたフェニル基、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ-カルボニル-低級( $C_{1-4}$ )アルキル-カルバモイルフェニル基、1,3-ジアシルグアニジノ-低級( $C_{1-4}$ )アルキルフェニル基、ハロゲン原子および低級( $C_{1-4}$ )アルキル基で置換されたフェニル基、ハロゲン原子および低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ-カルボニル基で置換されたフェニル基、ハロゲン原子お



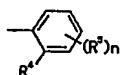
よびシアノ基で置換されたフェニル基、ハロゲン原子および5員の芳香族複素環で置換されたフェニル基、ハロゲン原子および低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシカルボニル-低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル-カルバモイル基で置換されたフェニル基などが用いられる。

$Ar$ 、 $Ar^a$ としては、置換基を有していてもよいフェニル基が好ましく、中でもハロゲノフェニル基、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルフェニル基、ハロゲン原子および低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシカルボニル基で置換されたフェニル基、ハロゲン原子および低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基で置換されたフェニル基などが好ましく用いられる。

【0050】

$Ar$ 、 $Ar^a$ としては、式：

【化61】



[式中、 $R^4$ および $R^5$ は同一または異なってハロゲン原子または低級アルキル基を、 $n$ は0～2の整数を示す。] で表される基がより好ましく、 $R^4$ および $R^5$ の少なくとも一方がハロゲン原子であるものがさらに好ましい。

$R^4$ および $R^5$ で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子または塩素原子が好ましい。

【0051】

該ハロゲノフェニル基としては、例えば、2,3-ジフルオロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、2,5-ジクロロフェニル基、2,6-ジフルオロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロ

フェニル基、4-ブロモ-2-フルオロフェニル基、2,3,4-トリフルオロフェニル基、2,4,5-トリフルオロフェニル基、2,4,6-トリフルオロフェニルなどが用いられる。

該低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルフェニル基としては、例えば、2-エチルフェニル基、2,6-ジイソプロピルフェニル基などが好ましく用いられ、該低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシフェニル基としては、例えば4-メトキシフェニルなどが好ましく用いられる。

該低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシカルボニルフェニル基としては、例えば、2-エトキシカルボニルフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲン低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルフェニル基としては、例えば、2-トリフルオロメチルフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲン低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシフェニル基としては、例えば、2-トリフルオロメトキシフェニル基、4-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)フェニル基などが好ましく用いられる。

該低級 ( $C_{1-4}$ ) アルカノイルフェニル基としては、例えば、2-アセチルフェニル基などが好ましく用いられ、該5員の芳香族複素環基で置換されたフェニル基としては、例えば、4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル基、4-(2H-テトラゾール-2-イル)フェニル基、4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル基、4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル基などが好ましく用いられ、該低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシカルボニル-低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルカルバモイルフェニル基としては、例えば、4-(N-エトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル基などが好ましく用いられ、該1,3-ジアシルグアニジノ-低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルフェニル基としては、例えば、4-(1,3-ビス-tert-ブトキシカルボニルグアニジノメチル)フェニル基などが好ましく用いられる。

該ハロゲン原子および低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基で置換されたフェニル基としては、例えば、2-フルオロ-4-メチルフェニル基、2-クロロ-4-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲン原子および低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシカルボニル基で置換されたフェ

ニル基としては、例えば、2-クロロ-4-メトキシカルボニルフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲン原子とシアノ基で置換されたフェニル基としては、2-クロロ-4-シアノフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲン原子と5員の芳香族複素環基で置換されたフェニル基としては、例えば、2-フルオロ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニルなどが好ましく用いられ、該ハロゲン原子および低級( $C_{1-4}$ )アルコキシカルボニル-低級( $C_{1-4}$ )アルキル-カルバモイル基で置換されたフェニル基としては、例えば、2-クロロ-4-(N-tert-ブトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル基、2-クロロ-4-(N-エトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル基などが好ましく用いられる。

# 【0052】

さらに具体的に、 $Ar$ 、 $Ar^a$ としては、とりわけフェニル基、1~3個(なかでも1~2個)のハロゲン原子で置換されたフェニル基(例、2,3-ジフルオロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、2,5-ジクロロフェニル基、2,6-ジフルオロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、4-ブromo-2-フルオロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-フルオロ-4-クロロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2,3,4-トリフルオロフェニル基、2,4,5-トリフルオロフェニル基など)、ハロゲン原子および低級( $C_{1-4}$ )アルキル基で置換されたフェニル基(例、2-クロロ-4-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基など)などが好ましい。なかでも、1~3個(なかでも1~2個)のハロゲン原子で置換されたフェニル基(例、2,3-ジクロロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2,4,5-トリフルオロフェニル基など)、ハロゲン原

子および低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基で置換されたフェニル基 (例、2-クロロ-4-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基など) などが好ましい。特に、2,4-ジフルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-メチルフェニル基などが好ましく、2,4-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基などが好ましい。

## 【0053】

本明細書において環  $A^1$  は (i) 置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii) 置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(iii) 式:  $-OR^{11}$  (式中、 $R^{11}$  は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基および (iv) ハロゲン原子から選ばれる 1~4 個で置換されていてもよいシクロアルケンを示すが、(i) 置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii) 置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基および (iv) ハロゲン原子から選ばれる 1~4 個で置換されていてもよいシクロアルケンが好ましい。

本明細書において環  $A^2$  は (i) 置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii) 置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(iii) 式:  $-OR^{11}$  (式中、 $R^{11}$  は前記と同意義を示す。) で表される基および (iv) ハロゲン原子から選ばれる 1~4 個で置換されたシクロアルケンを示すが、(i) 置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii) 置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基および (iv) ハロゲン原子から選ばれる 1~4 個で置換されたシクロアルケンが好ましい。

これら (i)~(iv) の置換基は、環  $A^1$  および環  $A^2$  上の置換可能な炭素原子上に置換しており、環  $A^1$  および環  $A^2$  が複数個の置換基で置換されている場合、それらの置換基の種類は同一であっても異なってもよい。また、同一の炭素原子上に 2 個の置換基が置換していてもよく、異なった炭素原子上に複数の置換基が置換していてもよい。

## 【0054】

環  $A^1$  および環  $A^2$  の置換基である「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素

基」としては、例えば、前述の  $R$ 、 $R^1$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{5a}$  で表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」と同様のものを用いることができる。

環  $A^1$  および環  $A^2$  の置換基である「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」としては、例えば、前述の  $Ar$ 、 $Ar^a$  で表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」と同様のものを用いることができる。

環  $A^1$  および環  $A^2$  の置換基である「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば、前述の  $R$ 、 $R^1$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{5a}$  で表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」である「複素環基」と同様のものを用いることができる。

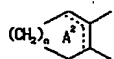
## 【0055】

環  $A^1$  および環  $A^2$  の置換基としては、1 または 2 個の  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル基、tert-ブチル基などの  $C_{1-4}$  アルキル基）、フェニル基、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）などが好ましく用いられる。

## 【0056】

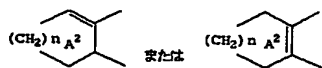
式：

## 【化62】



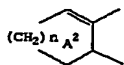
[式中、 $n$  は前記と同意義を示す。] で表される基は、式：

## 【化63】



[式中、 $n$  は前記と同意義を示す。] で表される基であることを示すが、式：

## 【化64】



[式中、 $n$  は前記と同意義を示す。] で表される基であることが好ましい。

## 【0057】

式：

【化 6 5】



【式中、nは前記と同意義を示す。】で表される基は、式：

【化 6 6】



【式中、nは前記と同意義を示す。】で表される基であることを示すが、式：

【化 6 7】



【式中、nは前記と同意義を示す。】で表される基であることが好ましい。

【0058】

また、式：

【化 6 8】



で表される基は、式：

【化 6 9】



で表される基であることを示すが、式：

【化 7 0】



で表される基であることが好ましい。

nで表される1～4の整数としては、1～3が好ましく、とりわけ2が好ましい。

## 【0059】

式 (Iaa) で表される化合物としては、式 (Ibb') で表されるものが好ましく、式 (Ia) で表される化合物としては、式 (Ib) で表されるものが好ましい。

式 (Ibb') で表される化合物としては、式 (Inn) で表されるものが好ましく、式 (Ib) で表される化合物としては、式 (In) で表されるものが好ましい。

式 (Ibb')、(Ib) で表される化合物としては、 $R^1$  が置換基を有していてもよい低級アルキル基であり、 $R^2$  が水素原子または低級アルキル基であり、Ar が置換基を有していてもよいフェニル基であり、n が 1、2 または 3 であるものが好ましく、 $R^1$  が置換基を有していてもよい低級アルキル基であり、 $R^2$  が水素原子であり、Ar がハロゲン原子で置換されたフェニル基であり、n が 2 であるものがさらに好ましい。

式 (Icc)、(Ic) で表される化合物としては、Ar が置換基を有していてもよいフェニル基であり、n が 2 であるものが好ましい。

## 【0060】

式 (I) または (Ia) で表される化合物としては、具体的には、後述する参考例 B で得られる化合物などが用いられ、なかでも

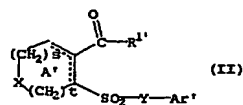
- ① d-エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシレート、
- ② エチル 6-[N-(2-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシレート、
- ③ エチル 6-[N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシレート、および
- ④ エチル (6R)-6-[(2-クロロ-4-フルオロアニリノ)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシレート並びにこれらの塩などが好ましい。

## 【0061】

式 (II) の化合物について詳細に説明する。

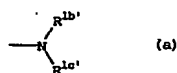
[1] 式:

【化 7 1】



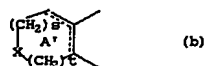
〔式中、 $R^{1'}$  は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-OR^{1a}$ （式中、 $R^{1a}$  は水素原子、または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基、または式：

【化 7 2】



（式中、 $R^{1b'}$  および  $R^{1c'}$  はそれぞれ同一または異なって水素原子、または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基を、Xはメチレン基、NH、硫黄原子または酸素原子を、Yは置換基を有していてもよいメチレン基もしくは置換基を有していてもよいNHを、環A' は（1）置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、（2）置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、（3）式： $-OR^{2'}$ （式中、 $R^{2'}$  は水素原子、または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基および（4）ハロゲン原子から選ばれる1乃至4個でさらに置換されていてもよい5ないし8員環を、 $Ar'$  は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、式：

【化 7 3】



で表される基は式：

【化 7 4】





で表される基を、 $s$  は 0 乃至 2 の整数を、 $t$  は 1 乃至 3 の整数を示し、 $s$  と  $t$  の和は 4 以下である。ただし、 $X$  がメチレン基の場合、 $Y$  は置換基を有していてもよいメチレン基を示す。] で表される化合物またはその塩、

【0062】

[2]  $R^{1'}$  が (i)  $C_{1-20}$  アルキル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{4-12}$  シクロアルキルアルキル基、 $C_{3-6}$  アルケニル基および  $C_{3-6}$  アルキニル基から選ばれる脂肪族炭化水素基

(これら脂肪族炭化水素基は複素環基、オキシ基、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキルオキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、 $C_{7-19}$  アラルキルオキシ基、複素環オキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基 (該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、 $C_{3-10}$  シクロアルキルチオ基 (該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、 $C_{6-10}$  アリールチオ基 (該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、 $C_{7-19}$  アラルキルチオ基 (該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、複素環チオ基、複素環スルフィニル基、複素環スルホニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{1-10}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{3-6}$  シクロアルキルオキシカルボニル基、 $C_{6-10}$  アリールオキシカルボニル基、 $C_{7-19}$  アラルキルオキシカルボニル基、複素環オキシカルボニル基、 $C_{6-10}$  アリールカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルカノイル基、 $C_{3-5}$  アルケノイル基、 $C_{6-10}$  アリールカルボニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルカノイルオキシ基、 $C_{3-5}$  アルケノイルオキシ基、カルバモイル基 ( $C_{1-4}$  アルキル、フェニル、 $C_{1-7}$  アシルおよび  $C_{1-4}$  アルコキシフェニルから選ばれた 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい)、チオカルバモイル基 ( $C_{1-4}$  アルキルおよびフェニルから選ばれた 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい)、カルバモイルオキシ基 ( $C_{1-4}$  アルキルおよびフェニルから選ばれた 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい)、 $C_{1-6}$  アルカノイルアミノ基、 $C_{6-10}$  アリールカルボニルアミノ基、 $C_{1-10}$  アルコキシカルボキサミド基、 $C_{6-10}$  アリールオキシカルボキサミド基、 $C_{7-19}$  アラルキルオキシカルボキサミド基、 $C_{1-10}$  アルコキシカルボニルオキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシカルボニルオキシ基、 $C_{7-19}$  アラルキルオキシカルボニルオキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基

およびウレイド基 ( $C_{1-4}$ アルキル基およびフェニル基から選ばれた1乃至3個の置換基で置換されていてもよい) から成る群 (以下、置換基A群) と置換基A群から選ばれる1乃至4個の置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$ アリール基から成る群 (以下、置換基B群) から選ばれる置換基を1乃至4個有していてもよい。前記複素環は炭素原子以外に窒素原子 (オキシド化されていてもよい)、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1乃至4個含む5乃至8員複素環基またはその縮合環基を示し、 $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシ、オキソおよび  $C_{1-4}$ アルコキシから選ばれた1乃至3個の置換基を有していてもよい。上記置換基は脂肪族炭化水素基と一緒にあって、置換基B群から選ばれる1乃至4個の置換基を有していてもよい縮合環基を形成していてもよい) 、

## 【0063】

(ii)  $C_{6-14}$ アリール基

(この  $C_{6-14}$ アリール基はハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ アルコキシ-カルボニル基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、 $C_{1-4}$ アルカノイルアミノ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、ハロゲン  $C_{1-4}$ アルキル基、ハロゲン  $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ アルキルチオ基、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-4}$ アルカノイル基、5員の芳香族複素環基、カルバモイル基、 $C_{1-4}$ アルキル-カルバモイル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-4}$ アルキル-カルバモイル基および1,3-ジアシルグアニジノ- $C_{1-4}$ アルキル基から成る群 (以下、置換基C群) から選ばれる1乃至5個の置換基を有していてもよい) 、

## 【0064】

(iii) 炭素原子以外に窒素原子 (オキシド化されていてもよい)、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1乃至4個含む5乃至8員複素環基またはその縮合環基

(この複素環基は  $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシ、オキソおよび  $C_{1-4}$ アルコキシから選ばれた1乃至3個の置換基を有していてもよい) 、

(iv) 式:  $-OR^{1a'}$  (式中、 $R^{1a'}$  は水素原子、または置換基B群から選ばれる置換基を有していてもよい  $C_{1-20}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{4-12}$

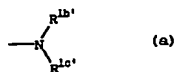
シクロアルキルアルキル基、 $C_{3-6}$ アルケニル基および $C_{3-6}$ アルキニル基から選ばれる脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基、

または

(v) 式:

【0065】

【化75】



(式中、 $R^{1b'}$  および  $R^{1c'}$  がそれぞれ同一または異なって水素原子、または置換基B群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-20}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{4-12}$ シクロアルキルアルキル基、 $C_{3-6}$ アルケニル基および $C_{3-6}$ アルキニル基から選ばれる脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を、

Xがメチレン基、NH、硫黄原子または酸素原子を、

Yが(i)  $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ置換- $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-4}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-4}$ アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよいメチレン基または(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ置換- $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-4}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-4}$ アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよいNHを、

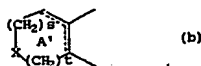
環A'が(1)置換基B群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-20}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{4-12}$ シクロアルキルアルキル基、 $C_{3-6}$ アルケニル基および $C_{3-6}$ アルキニル基から選ばれる脂肪族炭化水素基、(2)置換基C群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、(3)式:  $-OR^{2'}$  (式中、 $R^{2'}$  は水素原子、または置換基B群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-20}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{4-12}$ シクロアルキルアルキル基、 $C_{3-6}$ アルケニル基および $C_{3-6}$ アルキニル基から選ばれる脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基および(4)ハロゲン原子から選ばれる1乃至4個でさらに置換されていてもよい5ないし8員環を、

【0066】

A r' が置換基 C 群から選ばれる置換基を有していてもよい C<sub>6-14</sub> アリール基を

式:

【化 76】



で表される基は式:

【化 77】



で表される基を、

s が 0 乃至 2 の整数を、t が 1 乃至 3 の整数を示し、s と t の和が 4 以下である  
第〔1〕項記載の化合物、

【0067】

〔3〕環 A' が低級アルキル、フェニルまたはハロゲンで置換されていてもよい  
5 ないし 8 員環、R<sup>1'</sup> が式: -OR<sup>1a'</sup> かつ R<sup>1a'</sup> が置換基を有していてもよい低  
級アルキル基、A r' が置換基を有していてもよいフェニル基である第〔1〕項  
記載の化合物、

〔4〕R<sup>1a'</sup> がエチル基である第〔3〕項記載の化合物、

〔5〕A r' がハロゲンフェニル基、低級アルキルフェニル基、またはハロゲン  
と低級アルキルで置換されたフェニル基である第〔3〕項記載の化合物、

〔6〕A r' が、式:

【化 78】



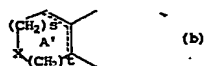
(式中、R<sup>3'</sup> はハロゲン原子または低級アルキル基を示し、環 B' はさらにハロ  
ゲン原子で置換されていてもよい。) で表される基である第〔3〕項記載の化合

物、

【0068】

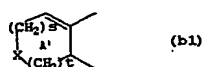
〔7〕式：

【化79】



で表される基が式：

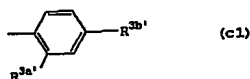
【化80】



で表される基である第〔1〕項記載の化合物、

〔8〕Ar' が式：

【化81】

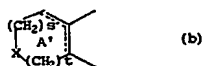


(式中、R<sup>3a'</sup> および R<sup>3b'</sup> は同一または異なって、ハロゲン原子を示す) で表される基である第〔6〕項記載の化合物、

〔9〕R<sup>1'</sup> が式：-OR<sup>1a'</sup> (R<sup>1a'</sup> は水素原子、または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基、s が1、t が1である第〔1〕項記載の化合物、

〔10〕R<sup>1'</sup> が式：-OR<sup>1a'</sup> (R<sup>1a'</sup> はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す) で表される基を、式：

【化82】



で表される基が式：

【化83】



で表される基を、Xがメチレンまたは酸素原子を、Yがメチレンまたは-NH-を、Ar' がハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルコキシから成る群から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいフェニル基を示す第〔1〕項記載の化合物

【0069】

〔11〕R<sup>1'</sup> が式：-OR<sup>1a'</sup> (R<sup>1a'</sup> はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す) で表される基を、式：

【化84】



で表される基が式：

【化85】



で表される基を、XがメチレンでYがメチレンを示すか、またはXが酸素原子でYが-NH-を、Ar' が2個のハロゲン原子を有していてもよいフェニル基（例、2-クロロ-4-フルオロフェニル基など）を示す第〔1〕項記載の化合物

〔12〕エチル 6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシレート、エチル (+)-6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシレートまたはエチル 3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート。

【0070】

本明細書において、R<sup>1'</sup> は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式：-OR<sup>1a'</sup> で表される基または式（a）で表される基を示し、とりわけ式：-OR<sup>1a'</sup> で表される基が好ましい。

$R^{1'}$  で表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」、「置換基を有していてもよい複素環基」、および「式： $-OR^{1a'}$  で表される基」は、 $R$  におけるこれらと同様のものを用いることができる。

## 【0071】

$R^{1a'}$  で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」としては、例えば、前述の  $R$  で表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」と同様のものを用いることができる。 $R^{1a'}$  としては、例えば、置換基を有していてもよい炭素数 1 乃至 6 の低級アルキル基（例、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、 $tert$ -ブトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシエチル基など）などが好ましく用いられ、なかでも、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基などが好ましく用いられる。とりわけ、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基などが好ましく、なかでもエチル基などが好ましい。

## 【0072】

$R^{1b'}$  および  $R^{1c'}$  で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」としては、例えば、前述の  $R$  で表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」と同様のものを用いることができる。 $R^{1b'}$  および  $R^{1c'}$  としては、例えば、置換基を有していてもよい炭素数 1 乃至 6 の低級アルキル基（例、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、 $tert$ -ブトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシエチル基など）などが好ましく用いられ、なかでも、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基などが好ましく用いられる。とりわけ、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基などが好ましく、なかでもエチル基などが好ましい。

## 【0073】

$R^{1'}$  としては、例えば、置換基を有していてもよい炭素数 1 乃至 6 の低級アルキル基（例、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、 $tert$ -ブトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシエチル基

など)などが好ましく用いられ、なかでも、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基などが好ましく用いられる。とりわけ、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基などが好ましく、なかでもエチル基などが好ましい。

## 【0074】

Yで示される「置換基を有していてもよいメチレン基」における「置換基」としては、たとえば、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基など）、ヒドロキシ置換- $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基など）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル- $C_{1-4}$ アルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、tert-ブトキシカルボニルエチル基など）などが挙げられ、なかでもメチル基が好ましいが、とりわけ無置換のメチレンが好ましい。

## 【0075】

Yで示される「置換基を有していてもよいNH」における「置換基」としては、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基など）、ヒドロキシ置換- $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基など）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル- $C_{1-4}$ アルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、tert-ブトキシカルボニルエチル基など）などが挙げられ、なかでもメチル基が好ましいが、とりわけ無置換のNHが好ましい。

## 【0076】

$Ar'$ で表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」においては、 $Ar$ における「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」と同様のものを用いることができる。

特に、 $Ar'$ は、 $Ar$ と同様なものが好ましいが、とりわけ式(c)で表され



る基が好ましく、式(c1)で表される基がさらに好ましい。

## 【0077】

式(c)中、 $R^{3'}$ で示されるハロゲン原子および環B'の置換基であるハロゲン原子及び式(c1)中、 $R^{3a'}$ および $R^{3b'}$ で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子または塩素原子が好ましい。式(c)中、 $R^{3'}$ で示される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-4}$ アルキル基が挙げられる。式(c)で表される基のなかでも、2,4-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-メチル-4-クロロフェニル基などが好ましく、式(c1)で表される基のなかでも、2,4-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基などが好ましい。

## 【0078】

Xはメチレン基、NH、硫黄原子または酸素原子を示すが、なかでもNH、硫黄原子または酸素原子が好ましい。

環A'は式： $-CO-R^{1'}$ （式中、 $R^{1'}$ は前記と同意義である。）で表される基及び式： $-SO_2-Y-Ar'$ （式中、Yおよび $Ar'$ は前記と同意義である。）で表される基で置換されており、さらに(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(iii)式： $-OR^{2'}$ （式中、 $R^{2'}$ は前記と同意義を示す。）で表される基および(iv)ハロゲン原子からなる群より選ばれる1乃至4個の置換基で置換されていてもよい5～8員環を示すが、(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(i)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基および(iv)ハロゲン原子から選ばれる1乃至4個の置換基で置換されていてもよい5～8員環が好ましい。

## 【0079】

これらの置換基は、環A'上の置換可能な位置に置換しうる。環を構成するXがNHまたはメチレン基である場合には該NHまたは該メチレン基にも置換可能である。環A'が複数個の置換基で置換されている場合、それらの置換基の種類は同一であっても異なってもよい。また、同一の炭素原子上に2個の置換基が置換していてもよい。

## 【0080】

環A'の置換基である「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」としては、例えば、前述のRにおけるそれらと同様のものが挙げられる。

【0081】

R<sup>2'</sup>における「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」としては、例えば、前述のRにおけるそれらと同様のものが挙げられる。

環A'の置換基としては、1または2個のC<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル基、tert-ブチル基などのC<sub>1-4</sub>アルキル基）、フェニル基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）などが好ましく用いられる。

sは0ないし2の整数を、tは1ないし3の整数を示し、sとtの和は4以下であるが、sが1、tが1であるのが好ましい。

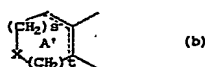
【0082】

式(II)で表される化合物としては、例えば、次の化合物などが好ましい。

(1) R<sup>1'</sup>が式： $-OR^{1a'}$ （R<sup>1a'</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す）で表される基であり、

式：

【化86】



で表される基が式：

【化87】



で表される基であり、

Xがメチレンまたは酸素原子であり、

Yがメチレンまたは-NH-であり、かつ

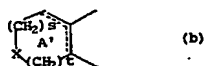
Ar'がハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルコキシからなる群より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいフェニル基である化合物(II)。

【0083】

(2)  $R^{1'}$  が式:  $-OR^{1a'}$  ( $R^{1a'}$  が  $C_{1-6}$  アルキル基を示す) で表される基であり、

式:

【化 8.8】



で表される基が式:

【化 89】



で表される基であり、

XおよびYが共にメチレンであるか、またはXが酸素原子でYが-NH-であり、かつ

$Ar'$  が2個のハロゲン原子を有していてもよいフェニル基 (例、2-クロロ-4-フルオロフェニル基など) である化合物(II)。

【0084】

(3) エチル 6-(ベンジルスルホニル)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物1)、

エチル 6-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物2)、

エチル 6-[(2,4-ジフルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物3)、

エチル 6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物4)、

エチル (-)-6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物5)、

エチル (+)-6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物6)、

エチル 3-[(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラ

ン-4-カルボキシラート(化合物7)、および

エチル 3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(化合物8)。

【0085】

(4) エチル 6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物4)、

エチル (+)-6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物6)、および

エチル 3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(化合物8)。

【0086】

式(I)、(Iaa)、(Ibb)、(Icc)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)で表される化合物において立体異性体が存在する場合は、それぞれの立体異性体並びにそれら立体異性体の混合物の何れもが本発明に包含されるものである。

さらに、式(Iaa)で表される化合物が式(Icc)または(Inn)で表される化合物である場合、式(Ia)で表される化合物が式(Ic)または(In)で表される化合物である場合、式(Ie)で表される化合物が式(Ik)または(Ip)で表される化合物である場合、式(Id)で表される化合物が式(Ir)で表される化合物である場合、式(Ig)で表される化合物が式(It)で表される化合物である場合、及び式(II)で表される化合物の式(b)が式(b1)であり、sおよびtが1である場合は、それぞれシクロアルケンもしくはシクロヘキセン環内の不斉炭素に基づく、光学異性体が存在するが、それぞれの光学異性体ならびにそれら光学異性体の混合物のいずれもが本発明に包含されるものである。

【0087】

本発明の重症セプシス予防治療剤に用いられる化合物(I)、(Iaa)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ibb)、(Icc)、(II)(以下、これらをまとめて化合物Aと略記する)は、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸と

の塩などにすることができる。無機塩基との塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩などが用いられ、有機塩基との塩としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が用いられる。無機酸との塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が用いられ、有機酸との塩としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が用いられる。塩基性アミノ酸との塩としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が用いられ、酸性アミノ酸との塩としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が用いられる。

#### 【0088】

化合物Aまたはその塩のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸などによる反応により化合物Aに変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解などを起こして化合物Aに変化する化合物、胃酸などにより加水分解などを起こして化合物Aに変化する化合物をいう。化合物Aのプロドラッグとしては、化合物Aのアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物Aのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、2-ヒドロキシプロピオニル化、2-アセトキシプロピオニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物Aの水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物Aの水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物Aのカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物Aのカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエ

ステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチルー２－オキソ－１，３－ジオキサレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって、化合物Ａから製造することができる。

また、化合物Ａのプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件下で化合物Ａに変化するものであってもよい。

#### 【００８９】

化合物（Ⅰ）またはその塩あるいはそのプロドラッグは、自体公知の方法、例えば、ＷＯ９９／４６２４２に記載の製造法あるいはそれに準じる方法に従って、また化合物（Ⅱ）またはその塩あるいはそのプロドラッグは、ＷＯ０１／１０８２６に記載の製造法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。

#### 【００９０】

なお、化合物Ａのうち、*d*-エチル 6-[*N*-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート（エチル(6*R*)-6-[(2-クロロ-4-フルオロアニリノ)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート）の結晶（以下、「化合物Ｂの結晶」と略記することもある）は、*d*-エチル 6-[*N*-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート（エチル(6*R*)-6-[(2-クロロ-4-フルオロアニリノ)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート）を自体公知の方法で結晶化することによって製造することができる。

#### 【００９１】

そのような結晶化の方法としては、例えば、溶液からの結晶化、蒸気からの結晶化、溶融体からの結晶化が挙げられる。

該「溶液からの結晶化」の方法としては、例えば濃縮法、除冷法、反応法（拡散法、電解法）、水熱育成法、融剤法などが挙げられる。用いられる溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロ

ゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム等）、飽和炭化水素類（例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、ケトン類（例、アセトン等）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド等）、酸アミド類（例、N, N-ジメチルホルムアミド等）、エステル類（例、酢酸エチル等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等）、水などが挙げられる。これらの溶媒は単独あるいは二種以上を適当な割合（例、1 : 1 ないし 1 : 100）で混合して用いられる。好ましくは、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサン、ヘプタン、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチル、水などが用いられ、これらの溶媒は単独あるいは二種以上を適当な割合（例、1 : 1 ないし 1 : 100）で混合して用いられる。

#### 【0092】

該「蒸気からの結晶化」の方法としては、例えば気化法（封管法、気流法）、気相反応法、化学輸送法などが挙げられる。

該「溶融体からの結晶化」の方法としては、例えばノルマルフリージング法（引上げ法、温度傾斜法、ブリッジマン法）、帯溶融法（ゾーンレベリング法、フロートゾーン法）、特殊成長法（VLS法、液相エピタキシー法）などが挙げられる。

#### 【0093】

得られた結晶の解析方法としては、X線回折による結晶解析の方法が一般的である。さらに、結晶の方位を決定する方法としては、機械的な方法または光学的な方法なども挙げられる。

d-エチル6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート（エチル（6R）-6-[(2-クロロ-4-フルオロアニリノ)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート）またはその塩は公知物質であり、例えば、WO99/46242に記載の方法あるいはこれに準ずる方法により製造することができる。これを上記の結晶化法に適用することで化合物Bの結晶が得られる。

## 【0094】

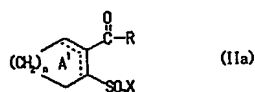
化合物Bの結晶は、例えば、約60℃以上、好ましくは約65℃～約75℃、より好ましくは約67℃～約70℃の融点を有し、粉末X線結晶回析により、面間隔（d値）約10.3、約9.28、約6.72、約5.89、約5.16、約4.54、約4.38、約3.59、約3.52、約3.45、約3.39オングストロームに特徴的ピークを有する回析パターンを示す。

化合物Bの結晶は、高純度（純度99%以上）、高品質であり、吸湿性が低く、通常条件下で長期間保存しても変質せず、安定性に極めて優れている。

## 【0095】

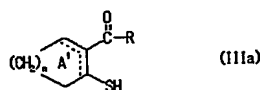
また、化合物（I）またはその塩の合成中間体である、式

## 【化90】



[式中、Xはハロゲン原子を、その他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩は、式

## 【化91】



[式中の各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩とハロゲン化剤とを反応させることにより製造することができる。

## 【0096】

ハロゲン化剤としては、ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）、ハロゲン化水素酸（例、塩化水素、臭化水素など）、有機酸クロリド類（例、オキサリルクロリドなど）、N-ハロアミド類（例、N-クロロスクシンアミド、N-ブロモスクシンアミドなど）、ハロゲン化メルドラム酸（例、ジブロモメルドラム酸など）、塩化チオニルなどが挙げられる。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物(IIIa)またはその塩に対して、通常1.0～



15 当量である。

【0097】

反応溶媒としては、例えば、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシドなど）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、ジオキサンなど）、ニトリル類（例、アセトニトリルなど）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなど）、エステル類（例、酢酸エチルなど）、アミド類（例、ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリン、1-メチル-2-ピロリドンなど）、有機酸類（例、酢酸など）、水などが用いられる。これらの溶媒は単独で用いても良いし、混合して用いても良い。

反応温度は通常、 $-50 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-30 \sim 40^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は通常、0.1～6時間、好ましくは0.3～3時間である。

【0098】

また、光学活性化合物またはその塩が、鏡像体を含んでいる場合には、これを通常の分離方法、例えば、光学活性酸（例、カンファースルホン酸など）または光学活性塩基（例、1-メチルベンジルアミンなど）との塩を生成させるジアステレオマー塩法や、光学活性なホスト分子（例、1,6-ビス（2-クロロフェニル）-1,6-ジフェニルヘキサ-2,4-ジイン-1,6-ジオール）を用いる包接化合物法や、各種クロマトグラフィー（例、光学活性カラムを用いる液体クロマトグラフィーなど）、分別再結晶などの分離手段によって、光学的に純粋な化合物を得ることができる。

化合物Aまたはその塩あるいはそのプロドラッグは水和物であっても無水和物であってもよい。

また、化合物Aまたはその塩あるいはそのプロドラッグは同位元素（例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ など）などで標識されていてもよい。

【0099】

本発明におけるシクロアルケン化合物は、人体に対する安全性が高く、医薬（例えば、各種疾病の予防・治療剤）、動物薬などとして、哺乳動物（例、ラット、マウス、モルモット、サル、ウシ、イヌ、ブタ、ヒト等）に用いられる。

本発明におけるシクロアルケン化合物は、低毒性で一酸化窒素（NO）産生抑制作用およびTNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカイン産生抑制作用を有しているので、重症セプシスを含むセプシスのみならず、哺乳動物（例えば、ネコ、ウシ、イヌ、ウマ、ヤギ、サル、ヒトなど）の心疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、中枢神経系疾患、感染性疾患、セプティックショック、免疫機能低下症などの疾患、例えば敗血症、エンドトキシンショック、エキソトキシンショック、全身性炎症反応症候群（SIRS）、代償性抗炎症反応症候群（CARS）、熱傷、外傷、手術後合併症、心不全、ショック、低血圧、リウマチ関節炎、骨関節炎、胃炎、潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍、ストレス性胃潰瘍、クローン病、自己免疫疾患、臓器移植後の組織障害および拒絶反応、虚血再灌流障害、急性冠微小血管塞栓、ショック性血管塞栓（播種性血管内血液凝固（DIC）など）、虚血性脳障害、動脈硬化、悪性貧血、ファンコニー貧血症、鎌形赤血球性貧血病、脾炎、ネフローゼ症候群、腎炎、腎不全、インシュリン依存性糖尿病、インシュリン非依存性糖尿病、肝性ポルフィリン症、アルコール中毒、パーキンソン病、慢性白血病、急性白血病、腫瘍、骨髄腫、幼児および成人呼吸窮迫症候群、肺気腫、痴呆、アルツハイマー病、多発性硬化症、ビタミンE欠乏性、老化、サンバーン、筋ジストロフィー、心筋炎、心筋症、心筋梗塞、心筋梗塞後遺症、骨粗鬆症、肺炎、肝炎、乾癬、疼痛、白内障、インフルエンザ感染症、マラリア、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、放射線障害、火傷、体外受精効率化、高カルシウム血症、硬直性脊椎炎、骨減少症、骨ペーチェット病、骨軟化症、骨折、急性バクテリア髄膜炎、ヘリコバクター・ピロリ感染症、侵襲性ブドウ球菌感染症、結核、全身性真菌感染症、単純ヘルペスウイルス感染症、水痘-帯状疱疹ウイルス感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、急性ウイルス脳炎、脳炎、髄膜炎、感染症に伴う免疫機能低下、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、逆流性食道炎、発熱、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、糖尿病性合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、痛風、胃アトニー、痔疾、全身性エリテマトーサス、脊髄損傷、不眠症、精神分裂症、癲癇、肝硬変、肝不全、不安定狭心症、心弁膜症、透析による血小板減少症または低血圧症、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、癌転移、膀胱癌、乳癌、子宮

頭部癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、悪性黒色腫、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫、抗癌剤や免疫抑制剤投与による副作用などの予防・治療にも有効に使用することができる。従って、シクロアルケン化合物を含有してなる本発明の重症セプシス予防治療剤は、上記の疾患を併発する重症セプシス患者の治療薬として有用である。

#### 【0100】

シクロアルケン化合物をヒトに投与する場合、それ自体あるいは適宜の薬理的に許容される担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、経口投与剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤など）、非経口投与剤（例、注射剤、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮投与製剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）などの医薬組成物として経口的または非経口的に安全に投与することができる。

これらの製剤は、例えば、製剤の製造において通常一般に用いられる自体公知の方法を適用することにより製造することができる。製剤中のシクロアルケン化合物の配合割合は、その形態によっても異なるが、例えば前記した経口投与剤においては約10乃至約95重量%が好ましく、例えば前記した非経口投与剤では約0.001乃至約95重量%が好ましい。

#### 【0101】

例えば注射剤は、シクロアルケン化合物を可溶化剤（例、 $\beta$ -シクロデキストリン類など）、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO60（日光ケミカルズ製）、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖など）などとともに常法に従って水性注射剤にすることもでき、あるいは植物油（例、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、綿実油、コーン油など）、プロピレングリコールなどに、適宜溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形することもできる。

経口投与製剤は、シクロアルケン化合物に、例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリド

ン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを適宜添加して圧縮成形し、次いで必要に応じて、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のための自体公知の方法でのコーティングなどを施すことにより製造することもできる。コーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、プルロニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギッド（ローム社製、西ドイツ、メタアクリル酸、アクリル酸共重合）、色素（例、酸化チタン、ベンガラなど）などが適宜用いられる。

#### 【 0 1 0 2 】

シクロアルケン化合物は、固状、半固状あるいは液状の外用剤としても用いることができる。

例えば、固状の外用剤は、シクロアルケン化合物をそのまま、あるいは賦形剤（例、グリコール、マンニトール、デンプン、微結晶セルロースなど）、増粘剤（例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など）などを添加、混合し、粉状の組成物とすることにより製造されることもできる。半固状の外用剤は、常法に従って製造し、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏剤として用いることが好ましい。液状の外用剤は、注射剤の製造に用いる手段あるいはそれに準じた手段により、油性あるいは水性の懸濁剤とすることにより製造されることもできる。

また、固状、半固状または液状の外用剤に、pH調節剤（例、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど）、防腐剤（例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなど）などを適宜加えてもよい。具体的には、例えばワセリン、ラノリンなどを基剤として、1 gあたりシクロアルケン化合物を通常約0.1乃至約100 mg含有する軟膏剤として、用いることもできる。

シクロアルケン化合物は、油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤

とすることもできる。坐剤を製造する際の油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセライド（例、カカオ脂、ウィテップゾール類（ダイナマイトノーベル社製）など）、中級脂肪酸（例、ミグリオール酸（ダイナマイトノーベル社製）など）、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが適宜用いられる。また水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが用いられ、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが適宜用いられる。

## 【0103】

シクロアルケン化合物の投与量は、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、重症セプシスの患者（成人、体重約60kg）一人あたり、通常、化合物Aとして1日約0.01乃至約1000mg/kg、好ましくは約0.01乃至約100mg/kg、より好ましくは約0.1乃至約100mg/kg、とりわけ約0.1乃至約50mg/kgを、なかでも約1.5乃至約30mg/kgを1日1回から数回に分けて経口または非経口投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要がある場合もある。

## 【0104】

シクロアルケン化合物は他の薬物と併用して使用することができる。そのような併用薬としては、例えば、抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬、抗凝血薬、抗血小板薬、血栓溶解薬、免疫調節薬、抗原虫薬、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、麻薬拮抗薬、抗潰瘍薬、高脂血症治療薬、動脈硬化症治療薬、HDL増加薬、不安定プラーク安定化薬、心筋保護薬、甲状腺機能低下症治療薬、ネフローゼ症候群治療薬、慢性腎不全治療薬、利尿薬、高血圧治療薬、心不全治療薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、強心薬、血管拡張薬、血管収縮薬、不整脈治療薬、糖尿病治療薬、昇圧薬、精神安定薬、抗精神病薬、アルツハイマー病治療薬、抗パーキンソン薬、筋萎縮性脊髄側索硬化症治療薬、神経栄養因子、抗うつ薬、精神分裂病治療薬、抗腫瘍薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、関節炎治療薬、抗リウマチ薬、抗アレルギー薬、抗喘息薬、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、頻尿・尿失禁治療薬、タンパク質分解薬、タンパク

質分解酵素阻害薬、抗SIDS薬、抗セプシス薬、抗セプティックショック薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、炎症性メディエーター産生抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター産生抑制薬、 $\alpha 1$  アドレナリン作動薬などが挙げられ、なかでも抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬、抗凝血薬などが好ましい。具体的には以下のものが挙げられる。

## 【0105】

### (1) 抗菌薬

#### ①サルファ剤

スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシ、スルファメチゾール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン銀など。

#### ②キノリン系抗菌薬

ナリジクス酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシンなど。

#### ③抗結核薬

イソニアジド、エタンブトール（塩酸エタンブトール）、パラアミノサリチル酸（パラアミノサリチル酸カルシウム）、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナミド、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリンなど。

#### ④抗抗酸菌薬

ジアフェニルスルホン、リファンピシリンなど。

#### ⑤抗ウイルス薬

イドクスウリジン、アシクロビル、ピタラビン、ガンシクロビルなど。

#### ⑥抗HIV薬

ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、硫酸インジナビルエタノール付加物、リトナビルなど。

#### ⑦抗スピロヘータ薬

## ⑧抗生物質

塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セファレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフォトアム、セフロキシム、セフォチアム、セフォチアムヘキセチル、セフロキシムアキセチル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフタジジム、セフピラミド、セフスロジン、セフメノキシム、セフポドキシムプロキセチル、セフピロム、セファゾプラン、セフェピム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セフミノクス、セフォキシチン、セフブペラゾン、ラタモキナセフ、フロモキセフ、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムまたはそれらの塩、グリセオフルビン、ランカシジン類〔ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス (J. Antibiotics), 38, 877-885 (1985)] など。

## (2) 抗真菌薬

①ポリエチレン系抗生物質 (例、アムホテリシンB、ナイスタチン、トリコマイシン)

②グリセオフルビン、ピロールニトリンなど

③シトシン代謝拮抗薬 (例、フルシトシン)

④イミダゾール誘導体 (例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ビホナゾール、クロコナゾール)

⑤トリアゾール誘導体 (例、フルコナゾール、イトラコナゾール、アゾール系化合物〔2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシー-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロボキシ)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン])

⑥チオカルバミン酸誘導体 (例、トリナフトール)

⑦エキノカンジン系誘導体（例、カスポファンジン、ミカファンジン、アニデュラファンジン）など。

### （３）非ステロイド性抗炎症薬

アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネジド、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルフアイノール、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキシモルフォンまたはその塩など。

### （４）ステロイド薬

デキサメサゾン、ヘキサストロール、メチマゾール、ベタメサゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオールなど。

### （５）抗凝血薬

ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウム、活性化プロテインC、組織因子経路阻害剤、アンチトロンビンIII、ダルテパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、アルガトロバン、ガベキサート、クエン酸ナトリウムなど。

【0106】

### （６）抗血小板薬

オザクレルナトリウム、イコサペンタ酸エチル、ベラプロストナトリウム、アルプロスタジル、塩酸チクロピジン、ペントキシフィリン、ジピリダモールなど。



## (7) 血栓溶解薬

チソキナーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼなど。

## (8) 免疫調節薬

シクロスポリン、タクロリムス、グスペリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロンなど。

## (9) 抗原虫薬

メトロニダゾール、チニダゾール、クエン酸ジエチルカルバマジン、塩酸キニーネ、硫酸キニーネなど。

## (10) 鎮咳・去たん薬

塩酸エフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン、アロクラマイド、クロルフェジアノール、ピコペリダミン、クロペラスチン、プロトキロール、イソプロテレノール、サルブタモール、テレブタリン、オキシペテバノール、塩酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロペトルファン、塩酸オキシコドン、リン酸ジモルファン、ヒベンズ酸チペピジン、クエン酸ペントキシベリン、塩酸クロフェダノール、ベンゾナテート、グアイフェネシン、塩酸ブロムヘキシシン、塩酸アンブロキシソール、アセチルシステイン、塩酸エチルシステイン、カルボシステインなど。

## (11) 鎮静薬

塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピン、フェノバルビタール、バルビタール、アモバルビタール、ペントバルビタール、チオペンタールナトリウム、チアミラルナトリウム、ニトラゼパム、エスタゾラム、フルラザパム、ハロキサゾラム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、ブロムワレリル尿素、抱水クロラル、トリクロホスナトリウムなど。

## (12) 麻酔薬

## (12-1) 局所麻酔薬

塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸メピバカイン、塩酸ブピバカイン、塩酸オキシブプロカイン、アミノ

安息香酸エチル、オキセサゼイン) など。

#### (12-2) 全身麻酔薬

①吸入麻酔薬(例、エーテル、ハロタン、亜酸化窒素、インフルラン、エンフルラン)、

②静脈麻酔薬(例、塩酸ケタミン、ドロペリドール、チオペンタールナトリウム、チアミラルナトリウム、ペントバルビタール) など。

#### (13) 麻薬拮抗薬

レバロルフアン、ナロルフィン、ナロキソンまたはその塩など。

#### (14) 抗潰瘍薬

メタクロプロミド、塩酸ヒスチジン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、ピレンゼピン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ウロガストリン、オキセサゼイン、プログルミド、オメプラゾール、スクラルファート、スルピリド、セトラキサート、ゲファルナート、アルジオキサ、テプレノン、プロスタグランジンなど。

#### 【0107】

#### (15) 高脂血症治療薬

HMG-CoA還元酵素阻害薬(例、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチンなど)、フィブラート系薬剤(例、シンフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クリノフィブラート、フェノフィブラートなど)、胆汁酸吸着薬(例、コレスチラミンなど)、ニコチン酸製剤(例、ニコモール、ニセリトロール、ニコチン酸トコフェロールなど)、プロブコール及びその誘導体、多価不飽和脂肪酸誘導体(例、イコサペント酸エチル、ポリエンフォスファチジルコリン、メリナミドなど)、植物ステロール(例、ガンマーオリザノール、ソイステロールなど)、エラスターゼ、デキストラン硫酸ナトリウム、スクワレン合成酵素阻害薬、スクワレンエポキシダーゼ阻害薬、CETP阻害薬、2-クロロ-3-[4-(2-メチル-2-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピオン酸エチル[ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン(Chem. Pharm.Bull), 38, 2792-2796(1990)]、LDL受容体増加薬、コレステロール吸収阻害薬(Ezetimibeなど)、MTP阻害薬、回腸胆汁酸トランスポーター阻害薬

、SCAPリガンド、FXRリガンドなど。

#### (16) 動脈硬化症治療薬

MMP阻害薬、キマーゼ阻害薬、ACAT阻害薬 (Avasimibe, Eflucimibeなど)、apoAI Milanoとその類似物質、スカベンジャー受容体阻害薬、15-リポキシゲナーゼ阻害薬、ホスホリパーゼA2阻害薬、ABCA1活性加薬、LXRリガンド、スフィンゴミエリナーゼ阻害薬、パラオキシナーゼ活性加薬、エストロジェン受容体作動薬など。

#### (17) HDL増加薬

スクワレン合成酵素阻害薬、CETP阻害薬、LPL活性化薬など。

#### (18) 不安定プラーク安定化薬

MMP阻害薬、キマーゼ阻害薬、ACAT阻害薬、リピド・リッチ・プラーク退縮剤など。

#### (19) 心筋保護薬

心臓ATP-K用口薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など。

#### (20) 甲状腺機能低下症治療薬

乾燥甲状腺 (チレオイド)、レボチロキシンナトリウム (チラージンS)、リオチロニジンナトリウム (サイロニン、チロミン) など。

#### (21) ネフローゼ症候群治療薬

プレドニゾロン (プレドニン)、コハク酸プレドニゾロンナトリウム (プレドニン)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム (ソル・メドロール)、ベタメタゾン (リンデロン) など。

#### (22) 慢性腎不全治療薬

利尿薬 [例、フロセミド (ラシックス)、ブメタニド (ルネトロン)、アゾセミド (ダイアート)]、降圧薬 [例、ACE阻害薬、マレイン酸エナラプリル (レニベース)、Ca拮抗薬 (マニジピン)、 $\alpha$ 受容体遮断薬、AII拮抗薬 (カンデサルタン)] など。

#### (23) 利尿薬

サイアザイド系利尿薬 (ベンチルヒドロクロロチアジド、シクロペンチアジド、エチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド)

ド、ペンフルチアジド、ポリチアジド、トリクロルメチアジドなど）、ループ利尿薬（クロルタリドン、クロフェナミド、インダパミド、メフルシド、メチクラン、ソトラゾン、トリバミド、キネタゾン、メトラゾン、フロセミドなど）、カリウム保持性利尿薬（スピロノラクトン、トリアムテレンなど）。

## 【0108】

### （24）高血圧治療薬 統制薬

#### ①交感神経抑制薬

$\alpha_2$ 刺激薬（例、クロニジン、グアナベンズ、グアンファシン、メチルドパなど）、神経節遮断薬（例、ヘキサメトニウム、トリメタファンなど）、シナプス前遮断剤（例、アルサーオキシロン、ジメチルアミノレセルピナート、レシナミン、レセルピン、シロシンゴピンなど）、ニューロン遮断薬（例、ベタニジン、グアナチジンなど）、 $\alpha_1$ 遮断薬（例、ブナゾシン、ドキサゾシン、プラゾシン、テラゾシン、ウラピジルなど）、 $\beta$ 遮断薬（例、プルブラノロール、ナドロール、チモロール、ニブラジロール、ブニトロロール、インデノロール、ペンブトロール、カルテオロール、カルベジロール、ピンドロール、アセブトロール、アテノロール、ピソプロロール、メトプロロール、ラベタロール、アモスラロール、アロチノロールなど）など。

#### ②血管拡張薬

カルシウムチャンネル拮抗薬（例、マニジピン、ニカルジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベニジピン、アムロジピン、アラニジピンなど）、フタラジン誘導体（例、ブトララジン、カドララジン、エカラジン、ヒドララジン、トドララジンなど）など。

#### ③ACE阻害薬

アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、リジノプリル、テモカプリル、トランドラプリル、キナプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、ベリンドプリルなど。

#### ④AII拮抗薬

ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、フォラサルタンなど。

## ⑤利尿薬（例えば前述の利尿薬など）

## （25）心不全治療薬

強心薬（例、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、プロスチラリジンなど）、 $\alpha$ 、 $\beta$ 刺激薬（例、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ドパミン、ドカルパミン、ドブタミン、デノパミンなど）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、アムリノン、ミルリノン、塩酸オルプリノンなど）カルシウムチャンネル感受性増強薬（例、ピモベンタンなど）、硝酸薬（例、ニトログリセリン、硝酸イソソルビドなど）、ACE阻害薬（例えば前述のACE阻害薬など）、利尿薬（例えば前述の利尿薬など）、カルペリチド、ユビデカレノン、ベスナリノン、アミノフィリンなど。

## （26）筋弛緩薬

プリジノール、ツボクラリン、パンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロゾキサゾン、エペリゾン、チザニジンなど。

## （27）抗てんかん薬

フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼポキシド、トリペタジオン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、スルチアム、パルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパムなど。

## （28）強心薬

トランスバイオキソカンファー、テレフィロール、アミノフィリン、エチレフリン、ドパミン、ドブタミン、デノパミン、アミノフィリン、ベシナリン、アムリノン、ピモベンタン、ユビデカレノン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ーストロファンチンなど。

## （29）血管拡張薬

オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキソベンジン、バメタン、クロニジン、メチルドパ、グアナベンズなど。

## （30）血管収縮薬

ドパミン、ドブタミンデノパミンなど。

## （31）不整脈治療薬

①ナトリウムチャンネル遮断薬（例、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、シベンゾリン、リドカイン、ジフェニルヒダントイン、メキシレチン、プロパフェノン、フレカイニド、ピルジカイニド、フェニトインなど）

② $\beta$ 遮断薬（例、プロプラノロール、アルプレノロール、プフェトロール、オクスプレノロール、アテノール、アセブトロール、メトプロロール、ピソプロロール、ピンドロール、カルテオロール、アロチロールなど）

③カリウムチャンネル遮断薬（例、アミオダロンなど）

④カルシウムチャンネル遮断薬（例、ベラパミル、ジルチアゼムなど）など。

### （32）昇圧薬

ドパミン、ドブタミン、デノパミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ーストロファンチンなど。

### （33）糖尿病治療薬

スルホニル尿素剤（例、トルブタミド、クロルプロパミド、グリクロピラミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリベンクラミド、グリブゾールなど）、ビッグアナイド剤（例、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミンなど）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（例、ボグリボース、アカルボースなど）、インスリン抵抗性改善薬（例、ピオグリタゾン、ロジグリタゾン、トログリタゾンなど）、インスリン、グルカゴン、糖尿病性合併症治療薬（例、エバルレスタットなど）など。

## 【0109】

### （34）精神安定薬

ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼポキシド、メダゼパム、オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、ブロマゼパム、エチゾラム、フルジアゼパム、ヒドロキシジンなど。

### （35）抗精神病薬

塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸ペルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、マレイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン、ハロペリドール、ブロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロカブラミン、ス

ルピリド、ゾテピンなど。

(36) アルツハイマー病治療薬

①ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、TAK-147等のコリンエステラーゼ阻害剤、②イデベノン、メマンチン、ビンポセチン等の脳機能賦活薬など。

(37) 抗パーキンソン薬

L-ドーパ、デプレニル、カルビドパ+レボドパ、ペルゴライド、ロピニロール、カベルゴリン、プラミペキソール、エンタカプロン、ラザベミドなど。

(38) 筋萎縮性脊髄側索硬化症治療薬

リルゾール、メカセルミン、ガバベンチンなど。

(39) 抗うつ薬

イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、フェネルジン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸ミアンセリン、塩酸マプロチリン、スルピリド、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンなど。

(40) 精神分裂病治療薬

オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、イロペリドンなど。

(41) 抗腫瘍薬

6-O-(N-クロロアセチルカルバモイル)フマギロール、ブレオマイシン、メトトレキサート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ダウノルビシン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフルル-5-フルオロウラシル、ピシバニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリラルビシン、塩酸ブレオマイシン、硫酸ヘプロマイシン、硫酸ピンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、塩酸イリノテカン、シクロフォスファミド、メルファラン、ズスルファン、チオテパ、塩酸プロカルバジン、シスプラチン、アザチオプリン、メルカプトプリン、テガフル、カルモフル、シタラビン、メチルテストステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸エユープリン、酢酸ブセレリンなど。

## (42) ビタミン薬

- ①ビタミンA類：ビタミンA<sub>1</sub>、ビタミンA<sub>2</sub>およびパルミチン酸レチノール
- ②ビタミンD類：ビタミンD<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>およびD<sub>5</sub>
- ③ビタミンE類： $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール、 $\delta$ -トコフェロール、ニコチン酸dl- $\alpha$ -トコフェロール
- ④ビタミンK類：ビタミンK<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>、K<sub>3</sub>およびK<sub>4</sub>
- ⑤葉酸（ビタミンM）
- ⑥ビタミンB類：ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>2</sub>、ビタミンB<sub>3</sub>、ビタミンB<sub>5</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>およびビタミンB<sub>12</sub>
- ⑦ビオチン（ビタミンH）など。

## (43) ビタミン誘導体

ビタミンの各種誘導体、例えば、5, 6-トランス-コレカルシフェロール、2, 5-ヒドロキシコレカルシフェロール、1- $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロールなどのビタミンD<sub>3</sub>誘導体、5, 6-トランス-エルゴカルシフェロール等のビタミンD<sub>2</sub>誘導体など。

【0110】

## (44) 抗アレルギー薬

ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリペレナミン、メトジラミン、クレミゾール、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、برانルカスト水和物、セラトロダストなど。

## (45) 抗喘息薬

塩酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール、硫酸テルブタリン、塩酸トリメチノール、塩酸ツロブテロール、硫酸オルシプレナリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸エフェドリン、臭化イプロトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノン、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エピナスチン



ン、塩酸オザグレル、プラニルカスト水和物、セラトロダスト、デキサメタゾン、プレドニゾン、ヒドロコルチアオン、プロピオン酸ベクロペタゾンなど。

(46) アトピー性皮膚炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウムなど。

(47) アレルギー性鼻炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモクロルシクリジン、テルフェナジン、メキタジンなど。

(48) 頻尿・尿失禁治療薬

塩酸フラボキサートなど。

(49) 抗セプシス薬

rBPI-21 (バクテリシダルパーミアビリティ インクリージング プロテイン)、BI-51017 (アンチトロンビンIII)、SC-59735 (rTFPI)、r-PAFアセチルヒドラーゼ、LY-203638 (r-活性化プロテインC)、抗TNF- $\alpha$ 抗体、抗CD14抗体等のペプチド性化合物、JTE-607、E-5531、E-5564、S-5920、FR-167653、ONO-1714、ONO-5046(sivelestat)、GW-273629、RWJ-67657等の非ペプチド性化合物など。

(50) その他

ヒドロキシカム、ダイアセリン、メゲストロール酢酸、ニセロゴリン、プロスタグランジン類など。

【0111】

シクロアルケン化合物と他の薬物とを併用した場合、次のような効果を有する。

(1) シクロアルケン化合物や併用薬物を単独投与した場合よりも、これらの投与量を軽減することができる。

(2) 上記したセプシス、特に重症セプシス、セプティックショック、炎症性疾患、感染性疾患等の疾患に対して、相乗的な治療効果が得られる。

(3) 菌感染などの疾患に伴い発症する種々の疾患に対して、広く治療効果を発揮する。

併用に際しては、シクロアルケン化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、シクロアルケン化合物またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、临床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用の投与形態は、~~多~~特に限定されず、投与時に、シクロアルケン化合物と併用薬物とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、（１）シクロアルケン化合物またはその医薬組成物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）シクロアルケン化合物またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）シクロアルケン化合物またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）シクロアルケン化合物またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）シクロアルケン化合物またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、シクロアルケン化合物またはその医薬組成物；併用薬物またはその医薬組成物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

#### 【 0 1 1 2 】

本発明の併用剤におけるシクロアルケン化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤におけるシクロアルケン化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約 0.01 ないし 100 重量%、好ましくは約 0.1 ないし 50 重量%、さらに好ましくは約 0.5 ないし 20 重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約 0.01 ないし 100 重量%、好ましくは約 0.1 ないし 50 重量%、さらに好ましくは約 0.5 ないし 20 重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

また、シクロアルケン化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

#### 【0113】

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

例えば、シクロアルケン化合物または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

#### 【0114】

経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、シクロアルケン化合物または併用薬物を例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）又は滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレン

グリコール 6000 など)などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン<sup>®</sup> 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合）および色素（例、ベンガラ、二酸化チタン等）などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

#### 【0115】

例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、シクロアルケン化合物または併用薬物を油性又は水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

シクロアルケン化合物は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

#### 【0116】

以下に、〔１〕シクロアルケン化合物または併用薬物の注射剤およびその調製、〔２〕シクロアルケン化合物または併用薬物の徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製、〔３〕シクロアルケン化合物または併用薬物の舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

#### 〔１〕注射剤およびその調製

シクロアルケン化合物または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、シクロアルケン化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られ、必要により、さらに下記のような添加剤を加えることもできる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

#### 【０１１７】

上記安息香酸およびサリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

注射剤中のシクロアルケン化合物または併用薬物の各濃度は $0.5 \sim 50 \text{ w/v} \%$ 、好ましくは $3 \sim 20 \text{ w/v} \%$ 程度である。また注射剤中の安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の各濃度は $0.5 \sim 50 \text{ w/v} \%$ 、好ましくは $3 \sim 20 \text{ w/v} \%$ が好ましい。

#### 【０１１８】

また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート８０、マクロゴール等）、可溶剤（グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（ブドウ糖、ベンジルアルコー

ル等)などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

注射剤はpH調節剤の添加により、pH2～12好ましくはpH2.5～8.0に調整するのがよい。

注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。

注射用水溶液は、例えば100℃～121℃の条件で5分～30分高圧加熱滅菌するのがよい。

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

【0119】

## 〔2〕徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製

シクロアルケン化合物または併用薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸/メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート/シンナモエチルメタクリレート/アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ(メタクリル酸アンヒドリド)、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO(アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体)、オイドラギットNE-30D(メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体)などのオイドラギット類(ローム・ファーマ社)などのアクリル酸系ポリマ

一、硬化ヒマシ油（例、ラブリーワックス（フロイント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

#### 【0120】

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有し pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー（Carbomer）934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカーボフィル（carciumpolycarbophil）（前記はいずれもBFグツドリッチ社製）、ハイビスワコー103、104、105、304（いずれも和光純薬（株）製）などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

#### 【0121】

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよい。

該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90%（w/w）、好ましくは約35ないし約80%（w/w）、さらに好ましくは約40ないし75%（w/w）、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30%（w/w）、好ましくは約3ないし約15%（w/w）である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50%（w/w）以下、好ましくは約5～約40%（w/w）、さらに好ましくは約5～約35%（w/w）である。ここで上記%（w/w）は被膜剤液から溶媒（例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等）を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

## 【0122】

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

## I. 薬物を含む核の調製

被膜剤で被覆される薬物を含む核（以下、単に核と称することがある）の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし2,000  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約500ないし約1,400  $\mu\text{m}$ である。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w) である。

## 【0123】

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニックF68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG505)、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン (クロスポビドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸な



どの酸が用いられる。

#### 【0124】

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量ずつ添加して行う転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や溶融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約 $100\mu\text{m}$ ないし約 $1,500\mu\text{m}$ であるものが好ましい。

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約1ないし約15% (w/w)、好ましくは約1ないし約10% (w/w)、さらに好ましくは約2ないし約8% (w/w) である。

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

#### 【0125】

### II. 核の被膜剤による被覆

前記Iで得られた核を、前記水不溶性物質及びpH依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜

中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約 1 ないし約 90 % (w/w)、好ましくは約 5 ないし約 50 % (w/w)、さらに好ましくは約 5 ないし 35 % (w/w) である。

#### 【0126】

被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1 ないし 100 % の範囲で変化させることができ、好ましくは 1 ないし約 30 % である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

#### 【0127】

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビセルPH101など）、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システインなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約99.4 w/w%、好ましくは約20～約98.5 w/w%、さらに好ましくは約30～約97 w/w%である。

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約95%、好ましくは約1～約60%の範囲から適宜選択することができる。

#### 【0128】

速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、クロスポビドン（例えば、BASF社製、コリドンCL）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株））、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エクスプロタブ）、部分 $\alpha$ 化デンプン（旭化成（株）製、PCS）などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約30 w/w%、好ましくは約0.5～約15 w/w%である。

#### 【0129】

速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成に

加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでもよい。このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエロジル（日本アエロジル））、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など）、着色剤（例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類）、必要ならば、矯味剤（例えば、甘味剤、香料など）、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

#### 【0130】

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、パーチカルグラニューター、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機FD-5S（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

## 【0131】

## 〔3〕舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バツカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。

舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤としては、シクロアルケン化合物または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル $\beta$ -シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸、パルミチン酸塩などが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが

好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルピトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

#### 【0132】

舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤は、シクロアルケン化合物または併用薬物と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バツカル錠又は口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

#### 【0133】

粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、シクロアルケン化合物または併用薬物および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカーボフィル、カーボボール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

#### 【0134】

好ましい口腔内速崩壊剤としては、シクロアルケン化合物または併用薬物と、シクロアルケン化合物または併用薬物とは不活性である水溶性若しくは水拡散性

キャリアとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、化合物Aまたは併用薬物を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、化合物Aまたは併用薬物に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ(PSYLLIUM)種子タンパクなどの動物性タンパク類若しくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン-アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロキシプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形成の前に、溶液又は懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、シクロアルケン化合物または併用薬物の拡散状態をその溶液又は懸濁液中に維持する助けをすることができる。

#### 【0135】

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有してよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラールド社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレン

ジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、チェリーおよびグレープフレーバーならびにその組み合わせたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

製剤には通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%のシクロアルケン化合物または併用薬物を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間（水に）シクロアルケン化合物または併用薬物の90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、パッカルなど）や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

#### 【0136】

上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1～約90重量%、好ましくは、約10～約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1～約50重量%、好ましくは約10～約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1～約30重量%、好ましくは約10～約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

#### 【0137】

本発明の併用剤の投与量は、化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、重症セプシスの患者（成人、体重約



60 kg) 一人あたり、通常、シクロアルケン化合物および併用薬物として、それぞれ1日約0.01～約1000 mg/kg、好ましくは約0.01～約100 mg/kg、より好ましくは約0.1～約100 mg/kg、とりわけ約0.1～約50 mg/kgを、なかでも約1.5～約30 mg/kgを1日1回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物1 kg体重あたり約0.001～2000 mg、好ましくは約0.01～500 mg、さらに好ましくは、約0.1～100 mg程度であり、これを通常1日1～4回に分けて投与する。

#### 【0138】

本発明の併用剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、シクロアルケン化合物を投与してもよいし、シクロアルケン化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内にシクロアルケン化合物を投与する方法が挙げられる。シクロアルケン化合物を先に投与する場合、シクロアルケン化合物を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

#### 【0139】

本発明はまた、非ペプチド性化合物を含有してなるTLRシグナル阻害剤を提供する。「TLRシグナル」とは、任意のToll-like receptorが微生物の菌体成分を認識して感染防御反応を誘導するためのシグナル伝達をいい、例えば、公知

のTLR1～TLR10を介したシグナル伝達が挙げられる。

【0140】

本発明のTLRシグナル阻害剤（以下、本発明の阻害剤という場合もある）の有効成分である非ペプチド性化合物は、上記のいずれかのTLRを介したシグナル伝達を阻害し得るものであれば特に制限はない。TLR4を介したシグナル伝達を特異的に阻害し得るものが好ましいが、他のTLRシグナルを特異的に阻害するものや、複数種のTLRを阻害し得るものもまた好ましい。例えば、分子量約1000以下、好ましくは約500以下の低分子の非ペプチド性化合物が用いられ、中でもシクロアルケン化合物が好ましく用いられる。シクロアルケン化合物としては、上記重症セブシス予防治療剤において詳述したような式(I)および式(II)で表される化合物（化合物A）、それらの塩並びにそれらのプロドラッグ等が好ましい。

これらの非ペプチド性化合物は、人体に対する安全性が高く、医薬（例えば、各種疾病の予防・治療剤）、動物薬などとして、哺乳動物（例、ラット、マウス、モルモット、サル、ウシ、イヌ、ブタ、ヒト等）に用いられる。

【0141】

本発明における非ペプチド性化合物は、低毒性でTLRシグナル阻害作用を有しているので、該シグナルの変化に起因する疾患の予防・治療に有用である。具体的には、TLRシグナルの変化に起因する、（1）脳神経系、血管、心臓、肝臓、腎臓、肺等の各種臓器の障害、（2）感染症、特に臓器障害を伴うセブシス（重症セブシス）、（3）中枢神経系疾患〔(i)神経変性疾患（例、老年期痴呆、アルツハイマー病、ダウン症、パーキンソン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、筋萎縮性脊髄側索硬化症、糖尿病性ニューロパシー等）、(ii)脳循環器障害（例、脳梗塞、脳出血、脳動脈硬化に伴う脳循環不全等）時、頭部外傷・脊髄損傷時、脳炎後遺症時または脳性麻痺時の神経障害、(iii)記憶障害（例、老年期痴呆、健忘症等）〕、特にアルツハイマー病、（4）循環器系疾患〔(i)急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、(ii)末梢動脈閉塞症、(iii)冠動脈インターベンション（経皮的冠動脈形成術（PTCA）、アテレクトミー（DCA）、ステント留置等）後の再狭窄、(iv)冠動脈バイパス手術後の再狭窄、(v)そ

の他の末梢動脈におけるインターベンション（血管形成術、アテレクトミー、ステント留置等）及びバイパス手術後の再狭窄、(vi)心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、(vii)間歇性跛行、(viii)脳卒中（脑梗塞、脳塞栓、脳出血など）、(ix)ラクネ梗塞、(x)脳血管性痴呆、(xi)動脈硬化症（例えば、アテローム性動脈硬化症など）およびこれらに起因する疾患（例えば、心筋梗塞等の虚血性心疾患および脑梗塞・脳卒中等の脳血管障害など）、(xii)動脈硬化巣の進展、(xiii)血栓形成」の予防・治療に有用である。

従って、本発明はまた、非ペプチド性化合物（好ましくは分子量約1000以下）、好ましくはシクロアルケン化合物、より好ましくは上記化合物Aまたはその塩あるいはそれらのプロドラッグ（以下、包括的に化合物Aという）を含有してなる、上記のいずれかの疾患の予防治療剤であるTLRシグナル阻害剤を提供する。

上記疾患の予防治療における非ペプチド性化合物の製剤化方法、投与経路、投与量等は、シクロアルケン化合物についてそれぞれ上述したような態様をとることができる。

#### 【0142】

本発明における非ペプチド性化合物は、上記疾患の予防治療において、シクロアルケン化合物について上記したような併用薬物と組み合わせて用いることができる。特に重症セプシスの予防治療においては、抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬および抗凝血薬より選ばれる少なくとも1種の薬物と組み合わせて用いることができる。また、アルツハイマー病など中枢神経系疾患の予防治療においては、アルツハイマー病治療薬、抗パーキンソン薬、筋萎縮性脊髄側索硬化症治療薬、神経栄養因子、抗うつ薬および精神分裂病治療薬より選ばれる少なくとも1種の薬物と組み合わせて用いることができる。さらに、動脈硬化症など循環器系疾患の予防治療においては、高脂血症治療薬、動脈硬化症治療薬、利尿薬、高血圧症治療薬、心不全治療薬、不整脈治療薬、抗凝血薬、抗血小板薬、糖尿病治療薬、HDL増加薬および不安定プラーク安定化薬より選ばれる少なくとも1種の薬物と組み合わせて用いることができる。

#### 【0143】

本発明により、TLRシグナルに選択的な阻害物質として本発明の非ペプチド性化合物、特にシクロアルケン化合物、就中化合物Aが見出された。また、これらのTLRシグナル阻害物質の作用により、各種臓器障害、重症セブシスなどの感染症、アルツハイマー病などの中枢神経系疾患、動脈硬化症などの循環器系疾患が改善されることが見出された。従って、本発明はまた、TLRシグナル阻害物質を含有してなる臓器障害、重症セブシスなどの感染症、アルツハイマー病などの中枢神経系疾患または動脈硬化症などの循環器系疾患の予防治療剤を提供する。

TLRシグナル阻害物質としては、例えば、ペプチド性化合物（例えば、抗TLR抗体、TLR阻害ペプチド、MIF (migration inhibitory factor)、マクロファージなど）および上記の非ペプチド性化合物、好ましくはシクロアルケン化合物、より好ましくは化合物Aが挙げられる。従って、本発明のTLRシグナル阻害物質は低毒性であり、哺乳動物(例、ラット、マウス、モルモット、サル、ウシ、イヌ、ブタ、ヒト等)の臓器障害等の予防治療に好ましく用いられる。

TLRシグナル阻害物質は、上記の非ペプチド性化合物と同様の方法により製剤化することができ、上記と同様の投与経路や投与量などで哺乳動物に投与することができる。

該臓器障害等の予防治療剤は、上記のいずれかの併用剤と同様の併用薬物と組み合わせて用いることができ、上記と同様の投与経路や投与量などで哺乳動物に投与することができる。

【0144】

#### 【実施例】

以下、参考例、実施例および試験例を記載し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ200 (200MHz) 型スペクトルメーターで測定し、全 $\delta$ 値をppmで示した。混合溶媒において ( ) 内に示した数値は、各溶媒の容量混合比である。％は、特記しない限り重量パーセントを意味する。またシリカゲルクロ

マトグラフィーにおける溶媒の比は、混合する溶媒の容量比を示す。

高極性ジアステレオマーとは、同一条件下（例えば、溶媒として酢酸エチル／ヘキサンなどを用いることができる）で、順相薄層クロマトグラフィーのR<sub>f</sub>値を比較した場合にR<sub>f</sub>値が小さいほうのジアステレオマーを意味し、低極性ジアステレオマーとはR<sub>f</sub>値が大きいほうのジアステレオマーを意味する。

融点は柳本社製融点測定装置を用いて測定した。粉末X線結晶回折のデータは線源としてCu-K $\alpha_1$ 線を用い、RINT2500型（理学電気（株））を用いて測定した。

実施例中の各記号は次のような意味を有する。

s：シングレット、d：ダブルット、t：トリプレット、q：クワルテット、dd：ダブルダブルット、tt：トリプルトリプレット、m：マルチプレット、br：幅広い、J：カップリング定数

以下の参考例AはWO99/46242の参考例に、参考例BはWO99/46242の実施例に、参考例CはWO01/10826の参考例に、参考例DはWO01/10826の実施例に従って製造できる。

【0145】

〔参考例A〕

参考例A1 エチル 2-スルホ-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例A2 エチル 2-クロロスルホニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例A3 エチル 2-クロロスルホニル-1-シクロペンテン-1-カルボキシラート

参考例A4 エチル 2-クロロスルホニル-1-シクロヘプテン-1-カルボキシラート

参考例A5 6-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボン酸 ナトリウム塩

参考例A6 1-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

参考例A7 1-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

参考例A8 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-クロロ安息香酸 メチルエ

ステル

参考例 A 9 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-クロロ安息香酸

参考例 A 10 tert-ブチル N-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-クロロベンゾイル)グリシナート

【0146】

参考例 A 11 tert-ブチル N-(4-アミノ-3-クロロベンゾイル)グリシナート

参考例 A 12 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボン酸

参考例 A 13 エチル 2-メルカプト-5-フェニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例 A 14 エチル 2-クロロスルホニル-5-フェニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例 A 15 エチル 5-tert-ブチル-2-メルカプト-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例 A 16 エチル 5-tert-ブチル-2-クロロスルホニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例 A 17 エチル 5,5-ジメチル-2-メルカプト-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例 A 18 エチル 2-クロロスルホニル-5,5-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

【0147】

〔参考例 B〕

参考例 B 1 エチル 6-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物1)

参考例 B 2 エチル 6-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-メチルスルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物2)

参考例 B 3 エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物3)

参考例 B 4 エチル 6-[N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)スルファモイル]-1-シ

クロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物4)

参考例 B 5 エチル 6-[N-(4-ニトロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物5)

参考例 B 6 エチル 6-(N-フェニルスルファモイル)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物6)

エチル 2-[N-(N-フェニルスルファモイル)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物7)

参考例 B 7 エチル 2-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物9)

参考例 B 8 2-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3 (2H) -オン 1,1-ジオキシド (化合物67)

エチル 2-[N-(4-メトキシフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物8)

参考例 B 9 エチル 6-[N-(2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物10)

参考例 B 10 エチル 6-[N-(3-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物11)

#### 【0148】

参考例 B 11 2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3 (2H) -オン 1,1-ジオキシド (化合物68)

エチル 6-[N-(4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物12)

エチル 2-[N-(4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物18)

参考例 B 12 エチル 6-[N-(2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物13)

参考例 B 13 エチル 6-[N-(2,3-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物14)

参考例 B 14 エチル 6-[N-(2,5-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シク

ロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物15)

参考例 B 1 5 エチル 6-[N-(3,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シク

ロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物16)

参考例 B 1 6 エチル 6-[N-(3,5-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シク

ロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物17)

参考例 B 1 7 1-エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シク

クロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物19)

d-エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物20)

参考例 B 1 8 エチル 6-[N-(2-エトキシカルボニルフェニル)スルファモイル]-

1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物21)

参考例 B 1 9 メチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シク

ロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物22)

参考例 B 2 0 プロピル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シク

クロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物23)

#### 【 0 1 4 9 】

参考例 B 2 1 メチル 6-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物24)

参考例 B 2 2 イソプロピル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物25)

参考例 B 2 3 エチル 6-[N-(2-メトキシカルボニルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物26)

参考例 B 2 4 エチル 6-[N-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物27)

参考例 B 2 5 エチル 6-[N-(2-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物28)

参考例 B 2 6 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物29)

参考例 B 2 7 エチル 6-[N-(4-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキ



セン-1-カルボキシラート (化合物 30)

参考例 B 2 8 エチル 6-[N-(2,3,4-トリフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物31)

参考例 B 2 9 イソブチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物32)

参考例 B 3 0 ブチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物33)

【 0 1 5 0 】

参考例 B 3 1 エチル 6-[N-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物34)

参考例 B 3 2 エチル 6-[N-(2,4-ジクロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物35)

参考例 B 3 3 エチル 6-[N-(2-アセトキシフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物36)

参考例 B 3 4 エチル 6-[N-(3-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物37)

参考例 B 3 5 エチル 6-[N-(2,3-ジクロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物38)

参考例 B 3 6 エチル 6-[N-(2-エチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物39)

参考例 B 3 7 エチル 6-[N-[4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物40)

参考例 B 3 8 エチル 6-[N-(2,5-ジクロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物41)

参考例 B 3 9 エチル 6-[N-(2-トリフルオロメトキシフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物42)

参考例 B 4 0 エチル 6-[N-(2,4,5-トリフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物43)

【 0 1 5 1 】

参考例 B 4 1 エチル 6-[N-[4-(2H-テトラゾール-2-イル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物44)

参考例 B 4 2 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物45)

参考例 B 4 3 エチル 6-[N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物46)

参考例 B 4 4 エチル 6-[N-(2,6-ジクロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物47)

参考例 B 4 5 エチル 6-[N-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物48)

参考例 B 4 6 エチル 6-[N-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物49)

参考例 B 4 7 エチル 6-[N-(2-トリフルオロメチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物50)

参考例 B 4 8 エチル 6-[N-(4-メトキシカルボニルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物51)

参考例 B 4 9 ベンジル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物52)

参考例 B 5 0 エチル 6-[N-[4-[2,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニジノメチル]フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物53)

#### 【 0 1 5 2 】

参考例 B 5 1 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-メトキシカルボニルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物54)

参考例 B 5 2 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-シアノフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物55)

参考例 B 5 3 2-ヒドロキシエチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物56)

参考例 B 5 4 エチル 6-[N-[2-フルオロ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フ

エニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物57)

参考例 B 5 5 エチル 2-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロペンテン-1-カルボキシラート(化合物66)

エチル 5-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロペンテン-1-カルボキシラート(化合物58)

参考例 B 5 6 tert-ブチル [6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-イル]カルボニルオキシアセタート(化合物59)

参考例 B 5 7 [6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-イル]カルボニルオキシ酢酸(化合物60)

参考例 B 5 8 エチル 7-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘプテン-1-カルボキシラート(化合物61)

参考例 B 5 9 エチル 6-[N-[2-クロロ-4-(N-tert-ブトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物62)

参考例 B 6 0 エチル 6-[N-[2-クロロ-4-(N-エトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物63)

### 【0153】

参考例 B 6 1 エチル 5-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロペンテン-1-カルボキシラート(化合物64)

参考例 B 6 2 2-[4-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,2-ベンズイソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキシド(化合物69)

参考例 B 6 3 エチル 7-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘプテン-1-カルボキシラート(化合物65)

参考例 B 6 4 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキシド(化合物70)

参考例 B 6 5 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物29)

参考例 B 66 エチル (6S)-6-[(2-クロロ-4-フルオロアニリノ)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(1-エチル6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート)(化合物71)

エチル (6R)-6-[(2-クロロ-4-フルオロアニリノ)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(d-エチル6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート)(化合物72)

参考例 B 67 エチル 6-[N-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物73)

参考例 B 68 エチル 6-[N-(4-ブromo-2-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物74)

参考例 B 69 エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-3-フェニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラートの高極性ジアステレオマー(化合物75)および低極性ジアステレオマー(化合物76)

参考例 B 70 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3-フェニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラートの高極性ジアステレオマー(化合物77)および低極性ジアステレオマー(化合物78)

#### 【0154】

参考例 B 71 エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-3-tert-ブチル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラートの高極性ジアステレオマー(化合物79)および低極性ジアステレオマー(化合物80)

参考例 B 72 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3-tert-ブチル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラートの高極性ジアステレオマー(化合物81)および低極性ジアステレオマー(化合物82)

参考例 B 73 エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-3,3-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物83)

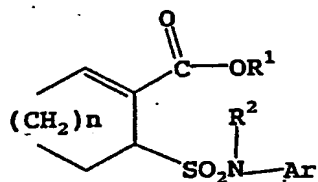
参考例 B 74 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3,3-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物84)

参考例 B 75 エチル 3-ブromo-6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物85)

さらに、具体例を表1～表12に示す。

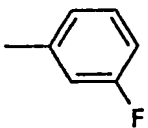

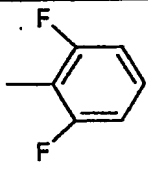
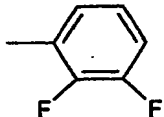
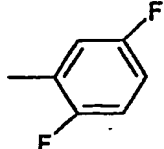
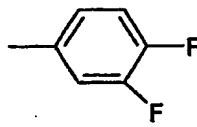
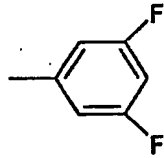
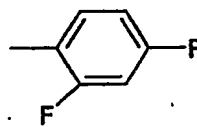
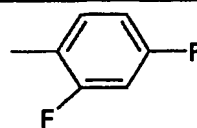
【0155】

【表1】

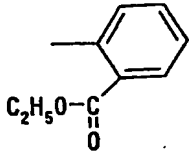
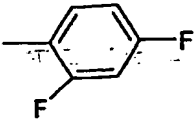
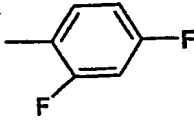
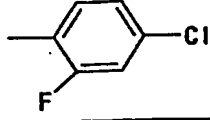
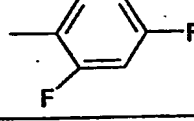
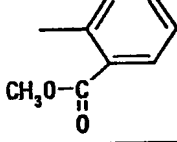
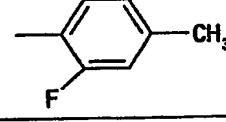
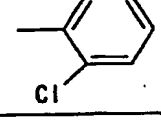
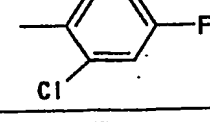
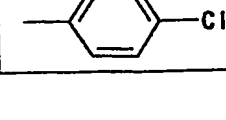


化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar	n
1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		2
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>		2
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		2
4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		2
5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		2
6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		2
10	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		2

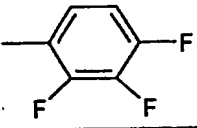
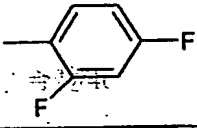
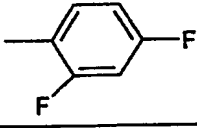
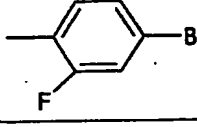
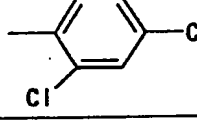
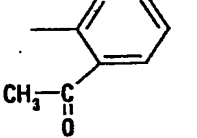
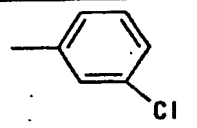
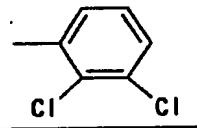
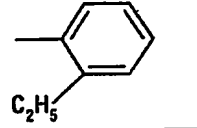
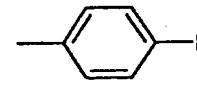
【表 2】

11	$C_2H_5$	H		2
12	$C_2H_5$	H		2
13	$C_2H_5$	H		2
14	$C_2H_5$	H		2
15	$C_2H_5$	H		2
16	$C_2H_5$	H		2
17	$C_2H_5$	H		2
19 (1-体)	$C_2H_5$	H		2
20 (d-体)	$C_2H_5$	H		2

【表 3】

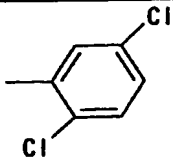
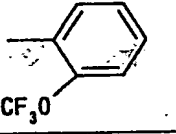
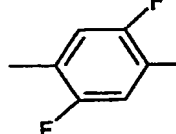
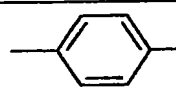
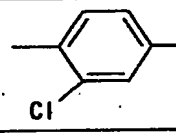
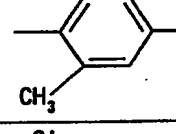
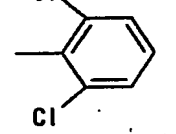
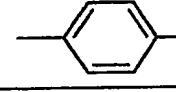
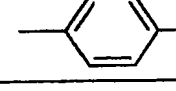
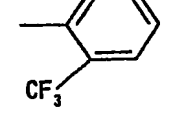
21	$C_2H_5$	H		2
22	$CH_3$	H		2
23	$(CH_2)_2CH_3$	H		2
24	$CH_3$	H		2
25	$CH(CH_3)_2$	H		2
26	$C_2H_5$	H		2
27	$C_2H_5$	H		2
28	$C_2H_5$	H		2
29	$C_2H_5$	H		2
30	$C_2H_5$	H		2

【表 4】

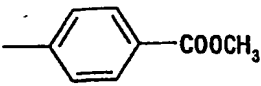
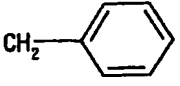
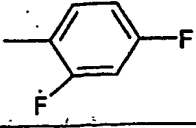
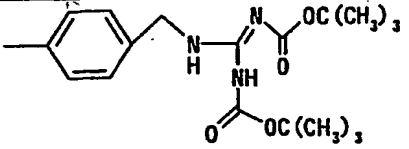
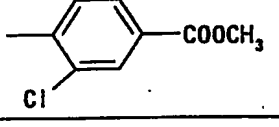
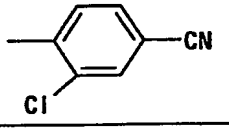
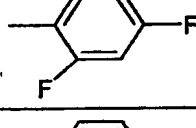
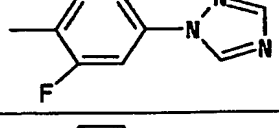
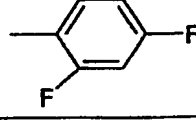
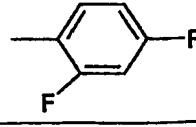
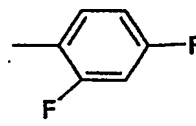
31	$C_2H_5$	H		2
32	$CH_2CH(CH_3)_2$	H		2
33	$(CH_2)_3CH_3$	H		2
34	$C_2H_5$	H		2
35	$C_2H_5$	H		2
36	$C_2H_5$	H		2
37	$C_2H_5$	H		2
38	$C_2H_5$	H		2
39	$C_2H_5$	H		2
40	$C_2H_5$	H		2



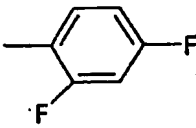
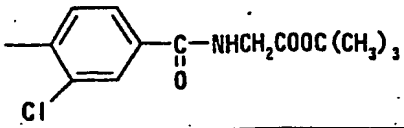
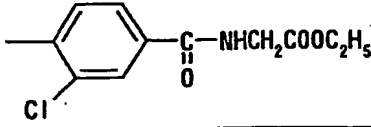
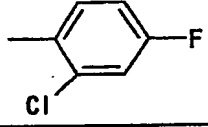
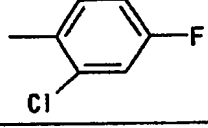
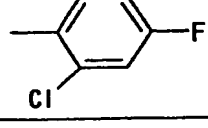
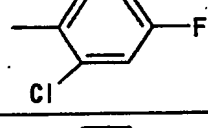
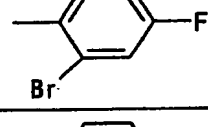
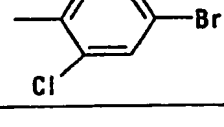
【表 5】

41	$C_2H_5$	H		2
42	$C_2H_5$	H		2
43	$C_2H_5$	H		2
44	$C_2H_5$	H		2
45	$C_2H_5$	H		2
46	$C_2H_5$	H		2
47	$C_2H_5$	H		2
48	$C_2H_5$	H		2
49	$C_2H_5$	H		2
50	$C_2H_5$	H		2

【表 6】

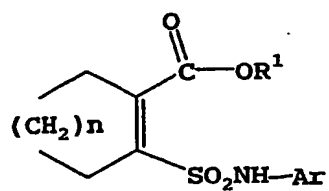
51	$C_2H_5$	H		2
52		H		2
53	$C_2H_5$	H		2
54	$C_2H_5$	H		2
55	$C_2H_5$	H		2
56	$(CH_2)_2OH$	H		2
57	$C_2H_5$	H		2
58	$C_2H_5$	H		1
59	$CH_2COOC(CH_3)_3$	H		2
60	$CH_2COOH$	H		2

【表 7】

61	$C_2H_5$	H		3
62	$C_2H_5$	H		2
63	$C_2H_5$	H		2
64	$C_2H_5$	H		1
65	$C_2H_5$	H		3
71 (S-体)	$C_2H_5$	H		2
72 (R-体)	$C_2H_5$	H		2
73	$C_2H_5$	H		2
74	$C_2H_5$	H		2

【0156】

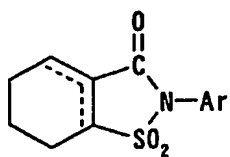
【表 8】



化合物番号	$\text{R}^1$	Ar	n
7	$\text{C}_2\text{H}_5$		2
8	$\text{C}_2\text{H}_5$		2
9	$\text{C}_2\text{H}_5$		2
18	$\text{C}_2\text{H}_5$		2
66	$\text{C}_2\text{H}_5$		1

【0157】

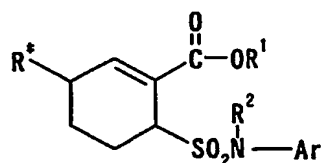
【表 9】



化合物番号		Ar
67		
68		
69		
70		

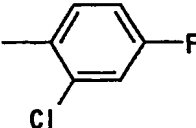
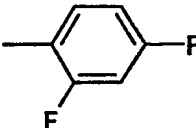
【0158】

【表10】



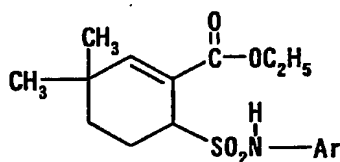
化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>*</sup>	Ar
75 (高極性 シ・アステレオマー)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		
76 (低極性 シ・アステレオマー)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		
77 (高極性 シ・アステレオマー)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		
78 (低極性 シ・アステレオマー)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		
79 (高極性 シ・アステレオマー)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
80 (低極性 シ・アステレオマー)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
81 (高極性 シ・アステレオマー)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	

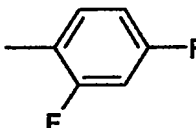
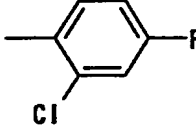
【表 1 1】

82 (低極性 ジアステレオマ- )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
85	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	

【0159】

【表 1 2】



化合物番 号	Ar
83	
84	

【0160】

## 参考例 C 1

エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシレート(1 g, WO 99/46242に記載の方法で合成)とフェニルメタンチオール(719mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)溶液に氷冷下1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(441 mg)を滴下し、室温で18時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100ml)で希釈後、水(70 ml x 2)、飽和食塩水(70 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残留物をフラ

ツシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:トルエン)に付して精製すると、エチル 6-(ベンジルスルファニル)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(673 mg)が無色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 1.55-2.36 (6H, m), 3.76 (1H, m), 3.86 (2H, s), 4.19 (2H, q,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, t,  $J = 4.0\text{Hz}$ ), 7.22-7.39 (5H, m).

【0161】

#### 参考例C2

参考例C1と同様な操作法によって、エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(1g)と(4-メトキシフェニル)メタンチオール(893 mg)を反応させると、エチル 6-[(4-メトキシベンジル)スルファニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(848mg)が無色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.28 (3H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 1.57-2.32 (6H, m), 3.74 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.20 (2H, q,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 6.84 (2H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, t,  $J = 4.0\text{Hz}$ ), 7.29 (2H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ).

【0162】

#### 参考例C3

参考例C1と同様な操作法によって、エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(455mg)と(2,4-ジフルオロフェニル)メタンチオール(421 mg)を反応させると、エチル 6-[(2,4-ジフルオロベンジル)スルファニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(185mg)が無色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 1.60-2.40 (6H, m), 3.78 (1H, m), 3.84 (2H, s), 4.18 (2H, q,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 6.76-6.88 (2H, m), 6.97 (1H, t,  $J = 4.4\text{Hz}$ ), 7.34-7.46 (1H, m).

【0163】

#### 参考例C4

参考例C1と同様な操作法によって、エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)



スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(835mg)と(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メタンチオール(853 mg)を反応させると、エチル 6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルファニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(625mg)が無色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 1.56-2.36 (6H, m), 3.82 (1H, m), 3.94 (2H, s), 4.19 (2H, q,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, td,  $J = 8.6\text{Hz}, 2.6\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, m), 7.12 (1H, dd,  $J = 8.6\text{Hz}, 2.6\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J = 8.6\text{Hz}, 6.0\text{Hz}$ ).

【0164】

#### 参考例 C 5

3-ピラノン(20.0g)をTetrahedron., 1963年, 19巻, 1625ページ.に記載の方法と同様の操作法で反応を行うと、エチル 5-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(7.52g)が無色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (3H, t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 2.31-2.38 (2H, m), 3.79 (2H, t,  $J = 5.6\text{ Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J = 1.8\text{ Hz}$ ), 4.24 (2H, q,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 11.85 (1H, s).

SIMS: 172( $\text{M}^+$ ).

【0165】

#### 参考例 C 6

エチル 5-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(12.9 g)をTetrahedron, 1974年, 30巻, 3753ページ.に記載の方法と同様の操作法で反応を行うと、エチル 5-スルファニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(12.0 g)が淡青色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (3H, t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 2.42-2.50 (2H, m), 3.70 (1H, s), 3.84 (2H, t,  $J = 5.6\text{ Hz}$ ), 4.22(2H, t,  $J = 2.2\text{ Hz}$ ), 4.25 (2H, q,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ).

元素分析値:  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ として

計算値(%): C, 51.04; H, 6.43; S, 17.03

実測値(%): C, 50.99; H, 6.54; S, 16.91.

【0166】

## 参考例 C 7

ペルオキシほう酸ナトリウム・四水和物(24.5 g)を酢酸(130 ml)に加えて50-55℃に加熱し、これにエチル 5-スルファニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート(10.0g)の酢酸(30 ml)溶液を2時間かけて滴下した。50-55℃で3時間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。残留物にアセトニトリル(230 ml)を加えて室温で2日間攪拌し、生じた不溶物を濾別した。不溶物をアセトニトリル(70ml)で洗浄し、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した後、残留物をアセトニトリル(160 ml)に溶解し、室温で6時間攪拌した。生じた不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残留物にジイソプロピルエーテル(100ml)を加え、析出した不溶物を濾過すると、4-(エトキシカルボニル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-スルホン酸が無機物を含む淡黄色油状物(27.6g)として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.19 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.17-2.21 (2H, m), 3.65 (2H, t,  $J = 5.5$  Hz), 4.04 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.16 (2H, t,  $J = 2.4$  Hz).

【0167】

## 参考例 C 8

4-(エトキシカルボニル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-スルホン酸(27.5g)を塩化チオニル(82.6 ml)に溶解し、室温→85℃で3時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残留物を酢酸エチル(100 ml)に溶解した。得られた溶液を希食塩水(120ml)を加えて分液し、酢酸エチル層を飽和食塩水(50 ml)で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/7→1/5)に付して精製して目的物を減圧濃縮後、冷凍下生じた結晶をヘキサンで洗浄すると、エチル 5-(クロロスルホニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート(7.81g)が淡黄色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.62-2.70 (2H, m), 3.87 (2H, t,  $J = 5.5$  Hz), 4.34 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.53 (2H, t,  $J = 2.6$  Hz).

元素分析値:  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClO}_5\text{S}$ として

計算値(%): C, 37.73; H, 4.35

実測値(%) : C, 37.64; H, 4.27.

【 0 1 6 8 】

#### 参考例 D 1

参考例 C1 で得られたエチル 6-(ベンジルスルファニル)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(100 mg)の塩化メチレン(3 ml)溶液に氷冷下、*m*-クロロ安息香酸(196mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 ml)を加え、酢酸エチル(20 ml x 2)で抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20 ml)、飽和食塩水(20 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン→酢酸エチル/ヘキサン = 1/30)に付して精製し、ヘキサンから結晶化するとエチル 6-(ベンジルスルホニル)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物 1' , 106 mg)が白色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.34 (3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 1.41-2.50 (6H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 4.29 (1H, d,  $J=13.8\text{Hz}$ ), 4.35 (1H, m), 4.55 (1H, d,  $J= 13.8\text{Hz}$ ), 7.37-7.45 (4H, m), 7.50-7.55(2H, m).

元素分析値 :  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 60.55; H, 6.67

実測値(%) : C, 60.98; H, 6.32.

【 0 1 6 9 】

#### 参考例 D 2

参考例 D1と同様な操作法によって、参考例 C2で得たエチル 6-[(4-メトキシベンジル)スルファニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(98mg)を反応させると、エチル 6-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物 2' , 88 mg)が白色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.34 (3H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 1.42-2.50 (6H, m), 3.82 (3H, s), 4.21 (1H, d,  $J = 13.6\text{Hz}$ ), 4.28(2H, q,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 4.31 (1H, m), 4.50 (1H, d,  $J = 13.6\text{Hz}$ ), 6.92 (2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, t,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 7.47 (2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ).

元素分析値 :  $C_{17}H_{22}O_5S$ として

計算値(%) : C, 60.33; H, 6.55

実測値(%) : C, 60.42; H, 6.58.

【0170】

#### 参考例 D 3

参考例 D1と同様な操作法によって、参考例 C3で得たエチル 6-[(2,4-ジフルオロベンジル)スルファニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(161mg)を反応させると、エチル 6-[(2,4-ジフルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物 3' , 134 mg)が白色結晶として得られた。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.32 (3H, t,  $J = 7.0Hz$ ), 1.59-2.50 (6H, m), 4.27 (2H, q,  $J = 7.0Hz$ ), 4.35 (1H, d,  $J = 14.0Hz$ ), 4.39 (1H, m), 4.51 (1H, d,  $J = 14.0Hz$ ), 6.83-6.96 (2H, m), 7.42 (1H, t,  $J = 4.0Hz$ ), 7.49-7.61 (1H, m).

元素分析値 :  $C_{16}H_{18}F_2O_4S$ として

計算値(%) : C, 55.80; H, 5.27

実測値(%) : C, 55.95; H, 5.40.

【0171】

#### 参考例 D 4

参考例 D1と同様な操作法によって、参考例 C4で得たエチル 6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルファニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(509mg)を反応させると、エチル 6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物 4' , 422 mg)が白色結晶として得られた。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.32 (3H, t,  $J = 7.0Hz$ ), 1.55-2.52 (6H, m), 4.25 (2H, q,  $J = 7.0Hz$ ), 4.41 (1H, d,  $J = 5.6Hz$ ), 4.59 (2H, s), 7.03 (1H, td,  $J = 8.4Hz, 2.6Hz$ ), 7.21 (1H, dd,  $J = 8.4Hz, 2.6Hz$ ), 7.42 (1H, t,  $J = 4.0Hz$ ), 7.62 (1H, dd,  $J = 8.4Hz, 6.2Hz$ ).

元素分析値 :  $C_{16}H_{18}ClF_2O_4S$ として

計算値(%) : C, 53.26; H, 5.03

実測値(%) : C, 53.08; H, 4.95.

## 【0172】

## 参考例D5

参考例D4で得たエチル 6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物4', 100 mg)を高速液体クロマトグラフィー(CHIRALPAKAD; 溶出液: ヘキサン/エタノール8/2)によって2種の光学異性体に分割し、0.45  $\mu$ mのフィルターで濾過後、濃縮し、ヘキサンから結晶化するとエチル (-)-6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物5', 50 mg)とエチル (+)-6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物6', 49 mg)がそれぞれ白色結晶として得られた。

## 【0173】

## 化合物5'

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (3H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 1.56-2.55 (6H, m), 4.26 (2H, q,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 4.42 (1H, d,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 4.59 (2H, s), 7.03 (1H, td,  $J = 8.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, dd,  $J = 8.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, t,  $J = 4.2\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.6\text{Hz}, 6.0\text{Hz}$ ).

元素分析値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClFO}_4\text{S}$ として

計算値(%): C, 53.26; H, 5.03

実測値(%): C, 53.24; H, 4.85.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -97.0^\circ$  ( $c = 0.5$ , メタノール中).

## 【0174】

## 化合物6'

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (3H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 1.56-2.55 (6H, m), 4.26 (2H, q,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 4.42 (1H, d,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 4.59 (2H, s), 7.03 (1H, td,  $J = 8.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, dd,  $J = 8.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, t,  $J = 4.4\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.6\text{Hz}, 6.0\text{Hz}$ ).

元素分析値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClFO}_4\text{S}$ として

計算値(%): C, 53.26; H, 5.03

実測値(%): C, 53.29; H, 4.82.

$[\alpha]_D^{20} +95.0^\circ$  (c = 0.5, メタノール中).

【0175】

#### 参考例 D 6

2,4-ジフルオロアニリン(0.45g)を酢酸エチル(10ml)に溶解し、得られた溶液に氷冷下トリエチルアミン(0.55 mg)を加え、さらに参考例C8で得たエチル 5-(クロロスルホニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(0.69g)の酢酸エチル(4 ml)溶液を滴下した。反応液を窒素気流下、0℃で30分、さらに室温で5.8時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水(50 ml)、0.5N塩酸(50ml)、水(50 ml x 2)、飽和食塩水(50 ml)で順次洗浄した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付して精製した。目的分画を減圧濃縮した後、残留物を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混液から結晶化するとエチル 3-[(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(化合物7' ; 0.57 g)が白色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.69 (1H, dd, J = 12.8 Hz, 3.0 Hz), 4.08 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.25 (2H, s), 4.33 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.41-4.48 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.12 (1H, br), 7.22-7.33 (1H, m), 7.43-7.55 (1H, m), 9.82 (1H, s).

元素分析値:  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_5\text{S}$ として

計算値(%): C, 48.41; H, 4.35; N, 4.03

実測値(%): C, 48.47; H, 4.35; N, 3.96.

【0176】

#### 参考例 D 7

参考例D6と同様な操作法によって、参考例C8で得たエチル 5-(クロロスルホニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(0.70g)と2-クロロ-4-フルオロアニリン(0.52 g)と反応させるとエチル 3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(化合物8' ; 0.54 g)が白色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.11 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.72 (1H, dd,  $J = 12.8$  Hz, 3.0 Hz), 4.07 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 4.15-4.25 (2H, m), 4.37 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 4.46-4.55 (1H, m), 7.15 (1H, br), 7.22-7.26 (1H, m), 7.46-7.59 (2H, m), 9.68 (1H, s).

元素分析値:  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClFNO}_5\text{S}$ として

計算値(%): C, 46.22; H, 4.16; N, 3.85

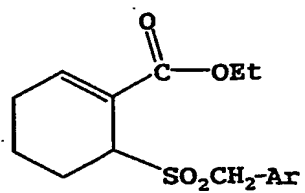
実測値(%): C, 46.35; H, 4.11; N, 3.73.

【0177】

前記参考例Dと同様にして合成できる化合物(II)の具体例を、表13、表14に示すが、化合物(II)は表13、表14に例示された化合物に限定されるものではない。

【0178】

【表 13】

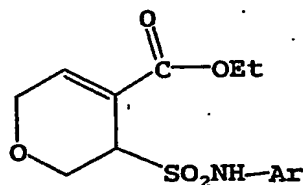


化合物番号	Ar
1'	
2'	
3'	
4'	
5' (-)-体	
6' (+)-体	

【0179】



【表 14】



化合物番号	Ar
7'	
8'	

## 【0180】

## 実施例（製剤処方例）1

(1) 参考例 B 6 6 の化合物 7 2	10 mg
(2) 乳糖	60 mg
(3) コーンスターチ	35 mg
(4) ゼラチン	3 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	2 mg

参考例 B 6 6 の化合物 7 2 10 mg と乳糖 60 mg およびコーンスターチ 35 mg の混合物を 10% ゼラチン水溶液 0.03 ml（ゼラチンとして 3 mg）を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム 2 mg と混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

## 【0181】

## 実施例（製剤処方例）2

(1) 参考例 B 6 6 の化合物 7 2	10 mg
------------------------	-------

(2)乳糖	70 mg
(3)コーンスターチ	50 mg
(4)可溶性デンプン	7 mg
(5)ステアリン酸マグネシウム	3 mg

参考例B66の化合物72 10mgとステアリン酸マグネシウム3mgを可溶性デンプンの水溶液0.07mL(可溶性デンプンとして7mg)で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70mgおよびコーンスターチ50mgと混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

## 【0182】

## 実施例(製剤処方例)3

(1)参考例B65の化合物29	10 mg
(2)乳糖	60 mg
(3)コーンスターチ	35 mg
(4)ゼラチン	3 mg
(5)ステアリン酸マグネシウム	2 mg

参考例B65の化合物29 10mgと乳糖60mgおよびコーンスターチ35mgの混合物を10%ゼラチン水溶液0.03mL(ゼラチンとして3mg)を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム2mgと混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

## 【0183】

## 実施例(製剤処方例)4

(1)参考例B65の化合物29	10 mg
(2)乳糖	70 mg
(3)コーンスターチ	50 mg
(4)可溶性デンプン	7 mg
(5)ステアリン酸マグネシウム	3 mg

参考例 B 6 5 の化合物 2 9 10 mg とステアリン酸マグネシウム 3 mg を可溶性デンプンの水溶液 0.07 ml (可溶性デンプンとして 7 mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70 mg およびコーンスターチ 50 mg と混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

#### 【0184】

試験例 1 エンドトキシンショックモデルでの LPS 接種後投与での効果 (1)

セプシス発症後の重症化の過程での治療効果を検討するために、エンドトキシンショックモデルにおける LPS 接種後投与での被験物質 (参考例 B 1) の効果を検討した。すなわち、7週齢の BALB/c 雌性マウス (n=7) に LPS (10 mg/kg) を腹腔内接種し、マウスの生死を一週間観察した。被験物質は 0.5% メチルセルロース水溶液に懸濁し、LPS 接種 1 時間前、直後、30 分後、あるいは 1 時間後に腹腔内接種 (30 mg/kg) した。対照群には溶媒を LPS 接種 1 時間前に腹腔内投与した。結果を図 1 に示す。

被験物質は、LPS 接種後 1 時間後に投与しても明確な救命効果を発揮することがわかった。すなわち、被験物質は重症セプシスの状態 (参考試験例 1 参照) で投与することにより、著明な救命効果を期待できる。

#### 【0185】

参考試験例 1 白血球数および血小板数の測定

マウスに LPS (10 mg/kg) を腹腔内投与した後、指定時間に採血を行い、Calibrated pipet 採集した血液 (約 45  $\mu$ L) と 1.5% EDTA-2Na (4.5  $\mu$ L) を混合し、自動血球計数装置 (F-800, Sysmex) を用いて白血球数および血小板数を測定した。結果を図 2 および 3 に示す。LPS 接種後 30 分から 1 時間後には白血球数 (図 2) や血小板数 (図 3) の低下が見られ、LPS 接種後 30 - 1 時間には重症セプシス患者で見られるような病態が惹起されている可能性が示唆された。

#### 【0186】

試験例 2 エンドトキシンショックモデルでの LPS 接種後投与での効果 (2)

セプシス発症後の重症化の過程での治療効果を検討するために、エンドトキシンショックモデルにおける LPS 接種後投与での被験物質 (参考例 B 6 6) の効果を検討した。すなわち、7週齢の BALB/c 雌性マウス (n=10) に LPS (4 mg/kg) を腹腔

内接種し、マウスの生死を5日間観察した。被験物質は大豆油乳化液とし、LPS接種直後、1、2、4あるいは6時間後に静脈内投与(10mg/kg)した。対照群には薬物を含まない乳化液をLPS接種接種直後に静脈内投与した。結果を図4に示す。

被験物質は、LPS接種後4時間後に投与しても明確な救命効果を発揮することがわかった。すなわち、被験物質は重症セプシスの状態(参考試験例1参照)で投与することにより、著明な救命効果を期待できる。

#### 【0187】

#### 試験例3 ガラクトサミン負荷マウス大腸菌接種致死モデル

セプシスは感染により引き起こされる全身性の炎症反応であるため、感染モデルにおける菌接種後投与での被験物質(参考例B26)の効果を検討した。すなわち、7週齢のBALB/c雌性マウス(n=8)に肝障害誘発物質であるガラクトサミン(1g/kg)とともに *E. coli* 0111 (5.9×10<sup>5</sup> CFU) を腹腔内接種し、マウスの生死を6日間観察した。被験物質を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、菌接種直後、30分後、1、2あるいは4時間後に経口投与(30mg/kg)した。対照群には溶媒を菌接種直後に経口投与した。結果を図5に示す。

被験物質は、ガラクトサミンを接種して肝障害を惹起したマウスにおいて菌接種1時間後に投与しても明確な救命効果を発揮することがわかった。すなわち、被験物質には臓器障害を併発するような重症セプシスの状態を改善する効果が期待できる。

#### 【0188】

#### 試験例4. TLR選択的アゴニストによるサイトカイン産生に対する効果

マウスマクロファージ系細胞株RAW264.7細胞を用い、TLR選択的アゴニストによるサイトカイン産生に対する被験物質(参考例B66)の抑制効果を調べた。実験前日、細胞が5×10<sup>5</sup>個/mLになるように10%非働化ウシ胎児血清添加RPMI1640培地に懸濁し、96ウェルマイクロプレートに0.2mL/ウェルで播種した。37℃、5%CO<sub>2</sub>/95%空気下で一晩培養した後、培地を1%非働化ウシ胎児血清添加RPMI1640培地に交換し、被験物質、各種TLRアゴニスト及びインターフェロン-γ(終濃度1U/mL)を添加した。更に一晩培養後、培養上清中のインターロイキン6(IL-6)濃度をアマシャム社製エンザイムイムノアッセイキットで測定した。なお、TLR4選

択的アゴニストとしてはLPS及びリポテイコ酸 (LTA) を、TLR2選択的アゴニストとしてはペプチドグリカン (PG) をそれぞれ終濃度が、5ng/mL、100ng/mL、5 $\mu$ g/mLとなるように添加した。また、被験物質は10mMとなるようにN、N-ジメチルホルムアミドに溶かし、0.1mMとなるように1%非働化ウシ胎児血清添加RPMI1640培地で希釈し、さらに終濃度の10倍濃度となるまで培地で希釈し1/10添加した。

被験物質はTLR4アゴニストであるLPS及びLTAによるIL-6産生を著明に抑制したが、TLR2アゴニストであるPGによるIL-6産生は全く抑制しなかった(図6)。したがって、被験物質はTLR4シグナル選択的な抑制剤であるといえる。

#### 【0189】

試験例5.  $\beta$ -アミロイドペプチドによるNO及びサイトカイン産生に対する効果

マウスマクロファージ系細胞株RAW264.7細胞を用い、アルツハイマー病の発症に関与するとされている $\beta$ -アミロイドペプチド(1-40)によるサイトカイン産生に対する被験物質(参考例B2, 参考例B26, 参考例B3)の抑制効果を調べた。実験前日、細胞が $5 \times 10^5$ 個/mLになるように10%非働化ウシ胎児血清添加RPMI1640培地に懸濁し、96ウェルマイクロプレートに0.2mL/ウェルで播種した。37℃、5%CO<sub>2</sub>/95%空気下で一晩培養した後、培地を1%非働化ウシ胎児血清添加RPMI1640培地に交換し、被験物質、 $\beta$ -アミロイドペプチド(1-40)(終濃度10 $\mu$ M)及びインターフェロン- $\gamma$ (終濃度10U/mL)を添加した。更に一晩培養後、培養上清中の腫瘍壊死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及びIL-6濃度をアマシャム社製エンザイムイムノアッセイキットで測定した。なお、被験物質は10mMとなるようにN、N-ジメチルホルムアミドに溶かし、0.1mMとなるように1%非働化ウシ胎児血清添加RPMI1640培地で希釈し、さらに終濃度の10倍濃度となるまで培地で希釈し1/10添加した。

表15に抑制率を示した。被験物質は $\beta$ -アミロイドペプチド刺激によるマクロファージ系細胞からのサイトカイン産生を著明に抑制した。

#### 【0190】

【表 15】

参考例番号	濃度 ( $\mu$ M)	抑制率 (%)	
		TNF- $\alpha$	IL-6
B 1	1	77	80
B 1	10	99	100
B 2 6	1	88	93
B 2 6	10	100	96
B 3	1	87	100
B 3	10	97	100

## 【0191】

## 試験例 6. ラットバルーン傷害モデルにおける効果

雄性Sprague-Dawleyラットを用い、sodiumpentobarbital (45mg/kg ip)麻酔下に、頸部を切開し左頸動脈を露出した。Forgaty カテーテル(2F, Baxtar社製)を大腿動脈から左頸動脈の内頸・外頸動脈分岐部まで挿入、バルーンを拡張し大動脈弓部分岐まで擦過する操作を3回繰り返し、総頸動脈を傷害した。傷害後、カテーテルを抜き取り、切開部を縫合、通常の飼育ケージにて個別飼育した。傷害2週間後、麻酔下に放血致死後、左(傷害)側、右(非傷害側)の頸動脈を、内頸・外頸動脈分岐部から5mm心臓側の部分5mm摘出、DNA含量を測定した。薬物(参考例B 3)は0.5%メチルセルロースに懸濁し、バルーン傷害施術の日から頸動脈摘出まで1日1回腹腔内投与した。バルーン傷害施術時は麻酔の30分前に投薬の後、バルーン傷害を施した。

図7に示すように、被験物質はバルーン傷害による血管の肥厚を容量依存的に抑制した。

## 【0192】

## 【発明の効果】

シクロアルケン化合物を含有してなる本発明の医薬は、セプシス、特に重症セプシスの予防・治療剤として有用である。また、非ペプチド性化合物を含有してなる本発明のTLRシグナル阻害剤は、各種臓器障害、重症セプシス、アルツハイマー病、動脈硬化症等の予防・治療剤として有用である。

## 【図面の簡単な説明】

【図 1】 種々の時間に被験物質(参考例B 1)を投与されたLPS接種マウスの生

生存率の経時変化を示す図である。横軸はLPS接種後の時間を、縦軸はマウスの生存率 (Survival (%)) を示す。●は被験物質非投与の場合、△はLPS接種の1時間前に被験物質を投与した場合、□はLPS接種直後に被験物質を投与した場合、○はLPS接種から0.5時間後に被験物質を投与した場合、▽はLPS接種から1時間後に被験物質を投与した場合の結果を示す。

【図2】 LPS接種後のマウスにおける白血球数の経時変化を示す図である。横軸はLPS接種後の時間を、縦軸は白血球数 ( $\times 10^2 / \mu\text{L}$ ) を示す。

【図3】 LPS接種後のマウスにおける血小板数の経時変化を示す図である。横軸はLPS接種後の時間を、縦軸は血小板数 ( $\times 10^4 / \mu\text{L}$ ) を示す。

【図4】 種々の時間に被験物質 (参考例B66) を投与されたLPS接種マウスの生存率の経時変化を示す図である。横軸はLPS接種後の時間を、縦軸はマウスの生存率 (Survival (%)) を示す。●はLPS接種直後に被験物質を含まない乳化液を投与した場合、○はLPS接種直後に被験物質を投与した場合、□はLPS接種から1時間後に被験物質を投与した場合、▽はLPS接種から2時間後に被験物質を投与した場合、△はLPS接種から4時間後に被験物質を投与した場合、◇はLPS接種から6時間後に被験物質を投与した場合の結果を示す。

【図5】 種々の時間に被験物質 (参考例B26) を投与された、ガラクトサミン負荷マウス大腸菌接種モデルの生存率の経時変化を示す図である。横軸は大腸菌接種後の時間を、縦軸はマウスの生存率 (Survival (%)) を示す。●は大腸菌接種直後に被験物質を含まない溶媒を投与した場合、○は大腸菌接種直後に被験物質を投与した場合、丸十字は大腸菌接種から0.5時間後に被験物質を投与した場合、□は大腸菌接種から1時間後に被験物質を投与した場合、△はLPS接種から2時間後に被験物質を投与した場合、▽はLPS接種から4時間後に被験物質を投与した場合に被験物質を投与した場合の結果を示す。

【図6】 TLR4 選択的アゴニスト (LPSおよびLTA) およびTLR2 選択的アゴニスト (PG) 存在下でのTLRシグナルによるIL-6産生に及ぼす被検物質 (参考例B66) の阻害効果を示す図である。左からLPS、LTA、PGであり、各グラフの横軸は被検物質の濃度 (nmol/L)、縦軸はIL-6濃度 (pg/mL) を示す。

【図7】 バルーン傷害によるラットの血管肥厚に及ぼす被検物質 (参考例B3)

の効果を示す図である。縦軸はDNA含量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}$ ) を示す。Normalはバルーン傷害非施術ラット、Injuredはバルーン傷害施術ラット、Differenceは前2者の差を示す。各カラムにつき、左からコントロール、参考例B3の化合物30mg/kg/dおよび100mg/kg/dを示す。(\*\*:  $p < 0.01$ )

図 1

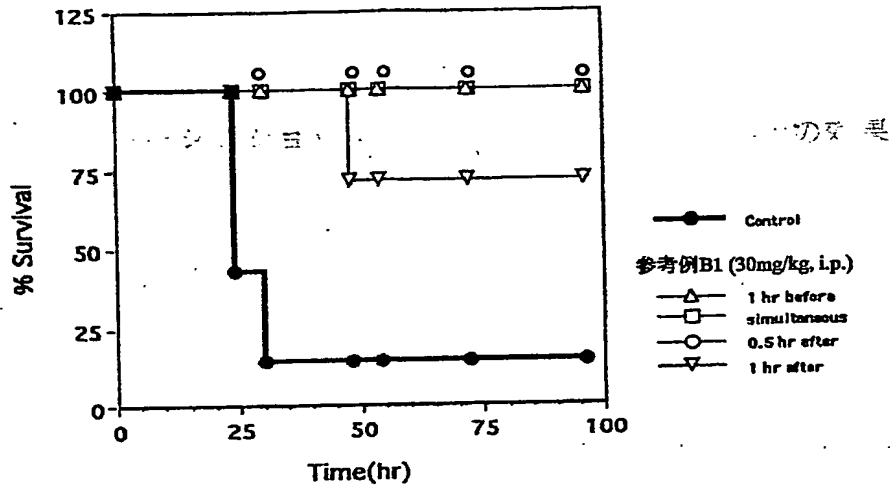
図 2



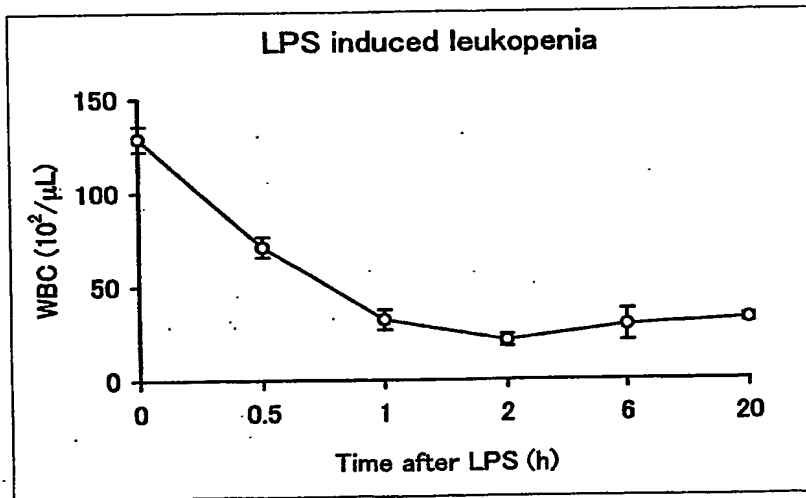
【書類名】

図面

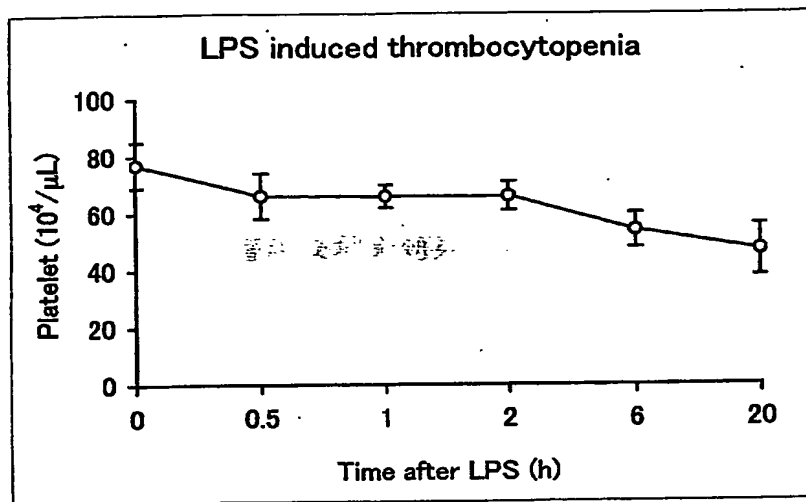
【図 1】



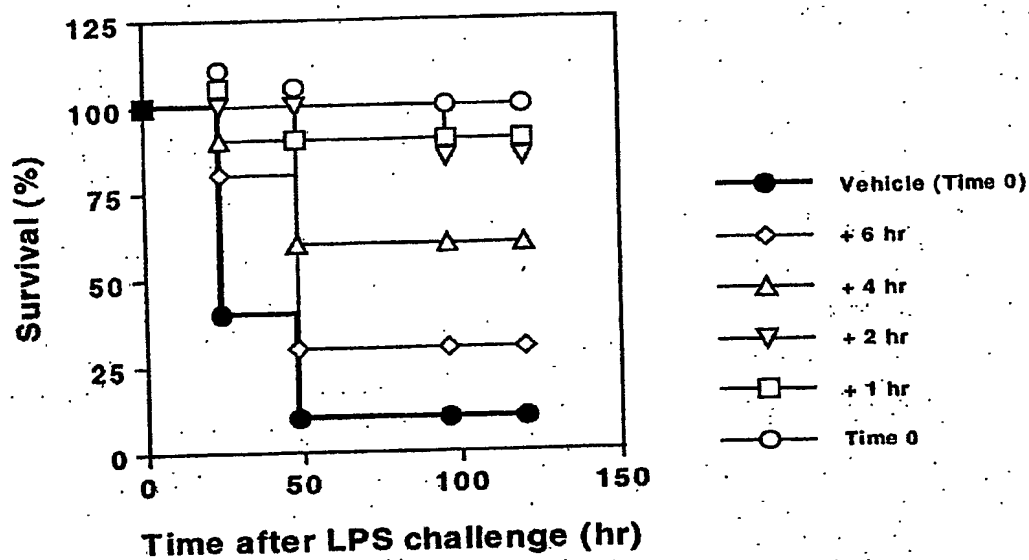
【図 2】



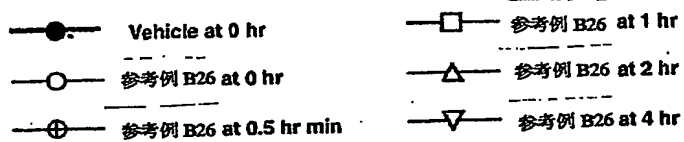
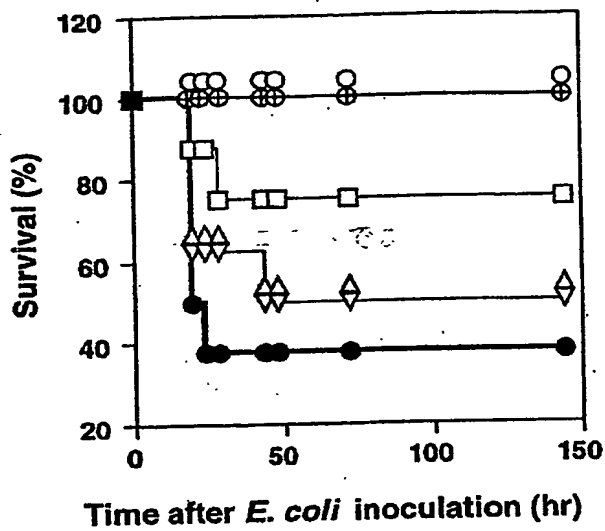
【図 3】



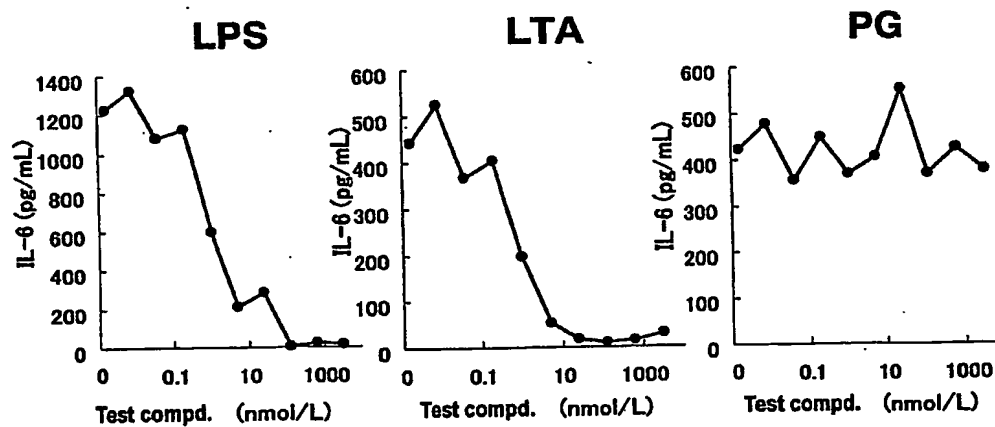
【図 4】



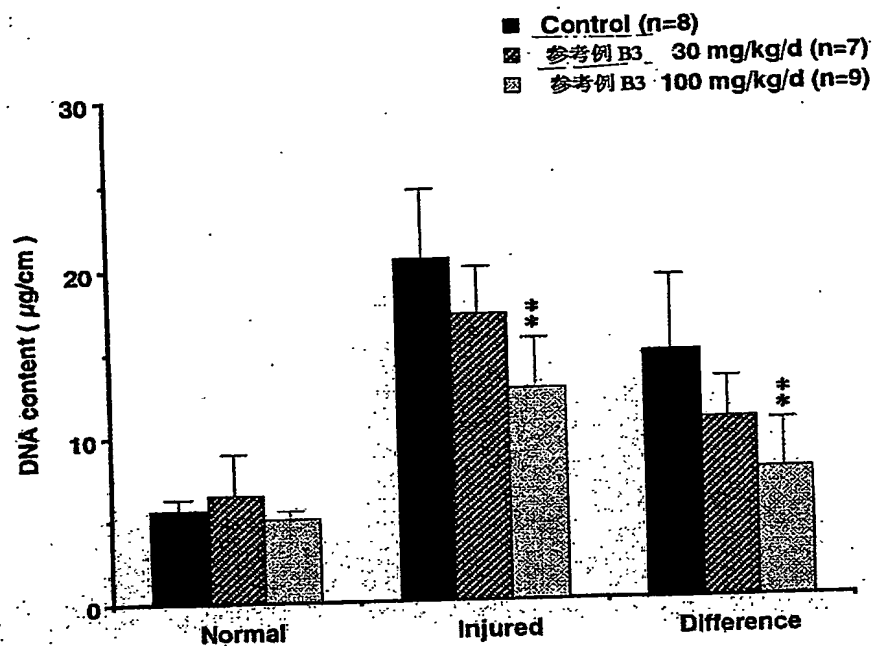
【図 5】



【図 6】



【図 7】



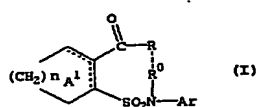
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 重症セプシス予防治療剤およびTLRシグナル阻害剤の提供。

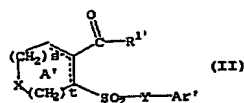
【解決手段】 式(I)：

【化1】



または、式(II)：

【化2】



で表されるシクロアルケン化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる重症セプシス予防治療剤、非ペプチド性化合物を含有してなるTLRシグナル阻害剤およびTLRシグナル阻害物質を含有してなる臓器障害等の予防治療剤。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日

1992年 1月22日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名

武田薬品工業株式会社